

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-233076

⑮ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月19日

C 07 D 467/04
C 07 F 7/18

1 3 4

8115-4C
7118-4H※

審査請求 未請求 発明の数 2 (全78頁)

⑬ 発明の名称 新規なβ-ラクタム化合物およびその製造法

⑯ 特 願 昭59-191167

⑰ 出 願 昭59(1934)9月12日

優先権主張 ⑱ 1984年5月3日 ⑲ カナダ(CA) ⑳ 453478

㉑ 発 明 者 砂 川 洵 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

㉒ 発 明 者 松 村 春 記 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

㉓ 発 明 者 井 上 孝 明 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内

㉔ 発 明 者 深 沢 万 佐 友 宝塚市高司4丁目2番1号 住友化学工業株式会社内

㉕ 出 願 人 住友化学工業株式会社 大阪市東区北浜5丁目15番地

㉖ 代 理 人 弁理士 諸 石 光 臨 外1名

最終頁に続く

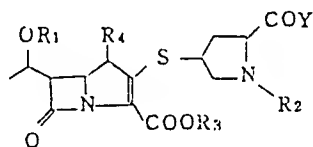
明 細 書

1. 発明の名称

新規なβ-ラクタム化合物およびその製造法

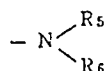
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



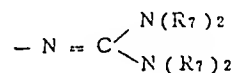
(式中、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を、R₂ は水素原子またはアミノ基の保護基を、R₃ は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、R₄ は水素原子またはC₁~C₅アルキル基を示す。

Yは一般式



(式中、R₅、R₆は同一または相異なって、水素原子、C₁~C₅アルキル基、低級アル

ケニル基、アリール低級アルキル基、置換C₁~C₅アルキル基、またはピリジル基を示すか、またはR₅およびR₆は互いに結合せるアルキレン鎖を成すかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは低級アルキル置換酸素原子を介するアルキレン鎖を成して、隣接する酸素原子と共に3~7員環の環内に二重結合を有しても良い、無置換または置換環状アミノ基を示す。)で表わされる基、一般式



(式中、R₇ は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされるグアニジル基、保護もしくは無保護の水酸基、低級アルコキシ基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



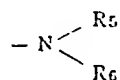
(式中、R₈ は水素原子、水酸基の保護基

または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す、)

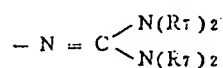
で表わされるβ-ラクタム化合物またはその塩。

- (2) R₁、R₂ および R₈ が水素原子である特許請求の範囲第1項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。

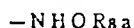
- (3) Y が一般式



で表わされる基、一般式

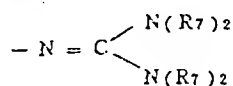


で表わされるグアニジル基、水酸基、低級アルコキシル基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



第4項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。

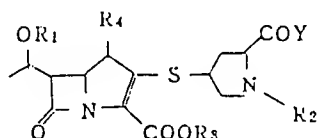
- (8) Y が一般式



で表わされるグアニジル基である特許請求の範囲第2項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。

- (9) Y が無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基である特許請求の範囲第2項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩、

- (10) 一般式

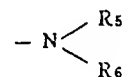


(式中、R₁ は水素原子または水酸基の保護基を、R₂ は水素原子またはアミノ基の

(式中、R_{8a} は水素原子または低級アルキル基を示す。)

で表わされる基である特許請求の範囲第2項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。

- (4) Y が一般式

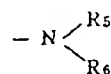


で表わされる基である特許請求の範囲第2項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。

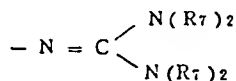
- (5) R₅ および R₆ が互いに結合せるアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に3～7員環の環内に二重結合を有する無置換または置換環状アミノ基である特許請求の範囲第4項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。
- (6) 環状アミノ基が5～6員環の環状アミノ基である特許請求の範囲第5項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。
- (7) R₅ および R₆ が同一または相異なって、C₁～C₅ アルキル基である特許請求の範囲

保護基を、R₈ は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示し、R₄ は水素原子または低級アルキル基を示す。

Y は一般式



(式中、R₅、R₆ は同一または相異なって水素原子、C₁～C₅ アルキル基、低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、置換C₁～C₆ アルキル基、またはピリジル基を示すか、またはR₅ および R₆ は互いに結合せるアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは低級アルキル置換窒素原子を介するアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原子と共に3～7員環の環内に二重結合を有しても良い無置換または置換環状アミノ基を示す。)で表わされる基、一般式

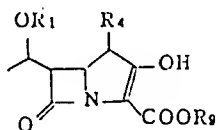


(式中、 R_7 は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされるグアニジル基、保護もしくは無保護の水酸基、低級アルコキシ基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



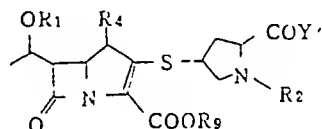
(式中、 R_8 は水素原子、水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す、)

で表わされる β -ラクタム化合物またはその塩を製造するにあたり、一般式



(式中、 R_8 は水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す、)

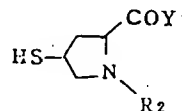
で表わされるメルカプトン誘導体とを塩基の存在下に反応させて一般式



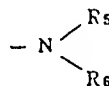
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_9 および Y' は前述と同じ意味を有する。)

で表わされる β -ラクタム化合物を製造し、 R_1 、 R_2 および / または R_8 が水素原子であるか、あるいは Y' 上の保護基を除去した化合物を所望する場合には、必要に応じ、カルボキシ基の保護基の除去反応、水酸基の除去反応、および / またはアミノ基の保護基の除去反応を適宜、組合せるか、またはこれらの保護基を同時に除去する反応に付すること

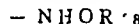
(式中、 R_1 および R_4 は前述と同じ意味を有し、 R_9 はカルボキシ基の保護基を示す。)で表わされるアルコールの反応性エステルと一般式



(式中、 R_2 は前述と同じ意味を有し、 Y' は一般式



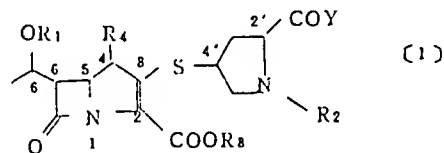
(式中、 R_5 および R_6 は前述と同じ意味を有する、)で表わされる基、無置換もしくは低級アルキル置換のグアニジル基、カルボキシ基の保護基で保護された水酸基、低級アルコキシ基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式



を特徴とする前記 β -ラクタム化合物またはその塩の製造法。

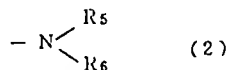
3. 発明の詳細な説明

本発明は新規な β -ラクタム化合物またはその塩、およびそれらの製造法に関する。さらに詳しくは一般式(1)

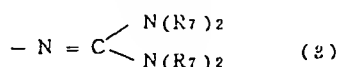


(式中、 R_1 は水素原子または水酸基の保護基を、 R_2 は水素原子またはアミノ基の保護基を、 R_8 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、 R_4 は水素原子または C_1 - C_8 アルキル基を示す。

Y は一般式(2)



(式中、R₅、R₆は同一または相異なって、水素原子、C₁～C₅アルキル基、低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、置換C₁～C₅アルキル基、またはビリジル基を示すか、またはR₅およびR₆は互いに結合せるアルキレン鎖を抜くかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは低級アルキル置換酸素原子を介するアルキレン鎖を抜くして、隣接する酸素原子と共に3～7員環の環内に二重結合を有しても良い無置換または置換環状アミノ基を示す。)で表わされる基、一般式(2)



(式中、R₇は水素原子または低級アルキル基を示す。)で表わされる Guanidyl 基、保護もしくは無保護の水酸基、低級アルコキシ基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または一般式(4)



しては、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルのような直鎖状、若しくは分枝鎖状の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲン低級アルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、例えばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルのような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル、1-エトキシカルボニルオキシエチルのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジルのようなアラルキル基、ベンズヒドリル基、またはフタリジル基である。

R₄における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル等を挙げることができる。

(式中、R₈は水素原子、水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)

で表わされる新規な θ -ラクタム化合物またはその塩、並びにそれらの製造方法に関する。

前記一般式(1)中、R₁における水酸基の保護基またはR₂におけるアミノ基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばtert-ブチルオキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、例えば2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニルのようなハロゲンアルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、例えばトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルのようなトリアルキルシリル基である。

またR₈におけるカルボキシ基の保護基と

Yについて述べると、Yが前記一般式(2)で表わされるアミノ基である場合のR₅とR₆は同一であるかあるいは互いに異なる。

R₆およびR₆において、C₁～C₅アルキル基としては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等を低級アルケニル基としては例えばプロペニル、ブテニル等のC₃～C₄のアルケニル基を、アリール低級アルキル基としては例えばベンジル、置換ベンジル、フェネチル、2-ビリジルメチル、8-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル等のフェニル基、置換フェニル基、ビリジル基もしくは置換ビリジル基で置換された炭素数1～8のアルキル基を、置換C₁～C₅アルキル基としては例えば水酸基、ジ-C₁～C₃メアルキルアミノ基、カルバモイル基、モノあるいはジ-C₁～C₈アルキル置換アミノカルボニル基、または保護もしくは、無保護のカルボキシ基などの置換基で置換された炭素数1～5の直鎖または分岐したアルキル基を、ビリジル基として

は2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル基を挙げることができる。

R₅ および R₆ が互いに結合せるアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫黄原子もしくは C₁ ~ C₈ アルキル置換酸素原子を介するアルキレン鎖を表わして、隣接する酸素原子と共に 3 ~ 7 員環の環内に二重結合を有してもよい無置換または置換環状アミノ基を示す場合には、該環状アミノ基としては例えばアジリジノ基、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基等のような飽和の環状アミノ基；例えば 3-アザビシクロ(3.2.2)ノナン-8-イル基等のような架橋構造を有する環状アミノ基；例えばピロリル基、8-ピロリニル基等のような不飽和環状アミノ基；例えばモルホリノ基、チオモルホリノ基、N-メチルピペラジノ基のような酸素原子、硫黄原子またはアルキル置換酸素原子を環内に有する環状アミノ基等を挙げることができる。さらにこのような各環状アミノ基の置換基としては例えば C₁ ~ C₈ アルキル基、カ

ルバモイル基、モノもしくはジ C₁ ~ C₈ アルキル置換アミノカルボニル基および水酸基などを挙げることができる。

無置換または低級アルキル基置換のグアニジル基としてはグアニジル基、およびメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基が置換したグアニジル基が挙げられ、さらに具体的には例えば N、N'-テトラメチルグアニジル基等を挙げることができる。

低級アルコキシル基としては例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数 1 ~ 8 のアルコキシル基を挙げることができる。

ヒドラジノ基については、例えばヒドラジノ、2', 2''-ジメチルヒドラジノ、トリメチルヒドラジノ等の無置換もしくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル等の炭素数 1 ~ 3 のアルキル基が 1 ~ 3 ヶ置換したヒドラジノ基を挙げることができる。

一般式(4)で表わされる R₈ について述べると、R₈ は例えば酸素原子、水酸基の保護基として通常用いられる保護基もしくはメチル、エチル、n-プロピル等の C₁ ~ C₈ アルキル基とすることができる。また Y が保護された水酸基である場合における保護基としてはカルボキシル基の保護基として通常用いられるものを挙げることができる。

前記一般式(1)において -COOR₈ または -COY で示される基がカルボキシル基であるカルボン酸化合物は必要に応じて薬理學上許容される塩の形にすることができる。そのような塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような無機金属の塩あるいはアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、トリエチルアンモニウムのようなアンモニウム塩類をあげることができるが好適にはナトリウム塩およびカリウム塩である。

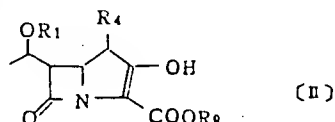
本発明の一般式(1)で表わされる R₉-ラクト

ム化合物はカルバベネム(1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸)誘導体に関する新規化合物である。チエナマイシンがグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示す抗生物質であることからチエナマイシン類縁のカルバベネム誘導体の合成研究が広く展開される様になってきた。

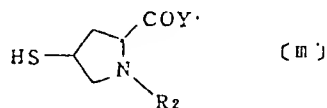
本発明者らはカルバベネムあるいはベネム誘導体の合成研究を重ねた結果、カルバベネム骨格の 8 位側鎖として 4-ヒドロキシプロリンから容易に誘導できる置換基、すなわち、2 位に各種の置換基がついたカルボニル基を持つ置換ピロリジニル基を有する一般式(1)で表わされる化合物が強力な抗菌活性を有し医薬として有用な化合物であるか、または抗菌活性を表わす化合物の重要中間体であることを見出し本発明を完成した。

以下本発明化合物の製造方法について詳細に述べる。

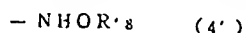
一般式(II)



(式中、R₁、R₄は前述と同じ意味を有し、R₉はカルボキシ基の保護基を示す。)で表わされるアルコールの反応性エステルと一般式(III)



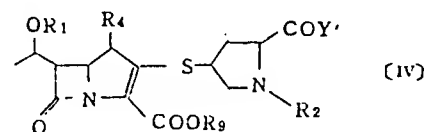
(式中、R₂は前述と同じ意味を示す。Yは前記一般式(2)で示される基、無置換もしくは低級アルキル置換ジアニル基、カルボキシ基の保護基で保護された水酸基、低級アルコキシ基、無置換もしくは低級アルキル置換ヒドロジノ基または一般式(4')



に置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステルとしては、例えばベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステルなどを、低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばメタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどを、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステルとしては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸エステルなどを、ジアリールホスホリックアシッドエステルとしては、例えばジフェニールホスホリックアシッドエステルなどを、またハロゲン化物としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素化物などを挙げることができる。このようなアルコールの反応性エステルの中で好適なものとしては、p-トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、ジフェニールホスホリックアシッドエステルを挙げることができる。

R₉におけるカルボキシ基の保護基は、R₈

(式中、R'₈は水酸基の保護基または低級アルキル基を示す。)で表わされる基を示す。)で表わされるメルカプタンとを塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより一般式(IV)



(式中、R₁、R₂、R₄、R₉、Yは前述と同じ意味を有する。)で表わされるβ-ラクタム化合物を製造することができる。

ここでアルコールの反応性エステルとは、例えばアルコール(II)の置換もしくは無置換アリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲン低級アルカンスルホン酸エステルまたはジアリールホスホリックアシッドエステルを示すか、またはハロゲン化水素とのエステルであるハロゲン化物を示す。さら

における保護基に対応し、好適な保護基としても同様の例を挙げることができる。

本反応で用いられる不活性溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラミド等あるいはそれらの2つ以上の混合された溶媒を挙げることができる。好適なものとしてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ポタシウムペルオキサイド、ピリジン、各種ルセジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等各種の塩基を挙げることができるがジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好適である。

塩基の量は反応が十分進行するだけの量が必須であるが、通常はメルカプタン(III)1モルに対して1~2当量をを用いる。原料メルカプタン(III)は反応が十分進行するだけの量が必須であ

り、大過剰量を用いることができるが、一般式(II)で表わされる化合物に対して通常1~2当量を用いて行うことができる。

反応温度は $-78^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが $-40^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手法によって成核体を取り出すことができる。

次に、得られた一般式(IV)で表わされる化合物からは、公知の方法に従って R_1 における水酸基の保護基の除去反応、 R_2 におけるアミノ基の保護基の除去反応、カルボキシ基の保護基 R_3 の除去反応、 Y' 上の保護基の除去反応を必要に応じて適宜組合せた処理を行うことにより一般式(I)で表わされる β -ラクタム化合物を得ることができる。

保護基の除去方法はその種類により異なるが、一般に知られている方法によって除去される、例えば前記一般式(IV)において水酸基の保護基および/またはアミノ基の保護基がハロゲノアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカル

ボニル基である化合物、カルボキシ基の保護基がハロゲノアルキル基、アラルキル基またはベンズヒドリル基である化合物は適当な還元反応に付することによって保護基を除去することができる。そのような還元反応としては保護基がハロゲノアルコキシカルボニル基やハロゲノアルキル基である場合には酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール等の有機溶媒と亜鉛による還元が好適であり、保護基がアラルキルオキシカルボニル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基である場合には白金、あるいはパラジウム-炭素のような触媒を用いる接触還元反応が好適である。この接触還元反応で使用される溶媒としてはメタノール、エタノールのような低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類もしくは酢酸またはこれらの有機溶媒と、水あるいはリン酸、モルホリン、プロパンスルホン酸等の緩衝液との混合溶媒が好適である。反応温度としては $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ が好適である。

また水素圧は常圧あるいは加圧下で行うことができる。

特に、保護基が α -ニトロベンジル基または α -ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合にはこれらを光反応によっても除くことができる。

なお、反応終了後は通常の有機化学的手法によって成核体を取り出すことができる。

なお、前記一般式(I)で示される化合物の5位、6位および8位、あるいは R_4 がアルキル基である場合の4位、さらに3位側鎖における2'位および4'位の炭素はいずれも不斉炭素である。従って一般式(I)で示される化合物には不斉炭素に基づく光学異性体および立体異性体が存在し、これらの異性体がすべて単一の式で示されているが、これによって本発明の記載の範囲は限定されるものではない。しかしながら、好適には、5位の炭素原子がチエナマイシンと同配位であるR配位を有する(5R, 6S)配位、(5R, 6R')配位の化合物を挙げること

ができる。8位については、好適なものとしてR配位を有する化合物を選択することができる。

また4位についてはアルキル基 R_4 が β 配位である4R配位の化合物を好適なものとして挙げるることができる。

さらに2'-置換ピロリジン-4'-イルチオ基についても4種の異性体が存在するがそれらのうちで好適な立体配位としては(2'S, 4'S)配位、(2'R, 4'R)配位の化合物を挙げることができる。

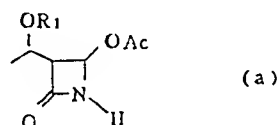
このような配位を有する異性体を製造する場合には、原料化合物(II)および/または(III)において各々対応する異性体を使用することができる。

原料化合物である化合物(II)は既に報告されている種々の方法によって製造することができる。

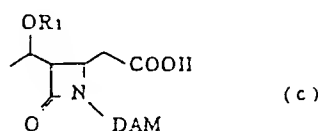
一般式(II)で R_4 が水素原子である化合物は、例えば次に示すような文献等により該化合物自体が公知であるか、またはそれらに記載の方法

に準じて得ることができる。

- (1) 特開昭55-27169号公報
 (2) ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.) 第103巻、第6765～6767頁(1981年)
 (3) ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ・パーキン1 (J. Chem. Soc. Perkin 1) 第964～968頁(1981年)
 またテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第2298～2296頁(1982年)に記載されている方法あるいはヨーロッパ公開特許公報第70204号に記載の方法で得られる一般式(a)



(式中、R₁ は前述と同じ意味を示し、Ac はアセチル基を示す。)



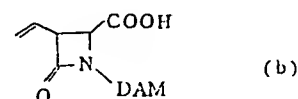
(式中、R₁ および DAM は前述のとおり。) で表わされる化合物より、特開昭57-167964号公報に記載の方法に準じて化合物(II)を得ることができる。

化合物(c)の空素上のDAM基はセリウム・アンモニウム・ナイトレート (Ceric ammonium nitrate) とアセトニトリル-水等の不活性溶媒中10～30℃で反応させることにより除去することが可能であり、その場合必要に応じてカルボキシル基の保護、脱保護反応、及び水酸基の保護反応を組合せることもできる。

また、一般式(II)でR₄がアルキル基である化合物は、例えばヘテロサイクルズ (Heterocycles) 第21巻、29頁(1984年)、あるいは特開昭58-26887号公報に記載

で表わされる化合物を原料として、上記文献等(1)～(3)に記載の方法に準じて化合物(II)を合成することができる。

さらにまた、ヨーロッパ公開特許公報第70204号に記載の方法にて得られる一般式(b)

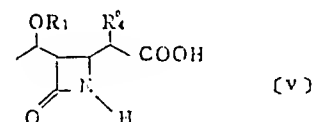


(式中、DAM はジ-*p*-アニシルメチル基を示す。)

で表わされる化合物をアルント・アインシュタート (Arndt-Einstert) 反応等の増炭反応に付し、次いでオキシマー・キュレーション反応等によりエテニル基を1-ヒドロキシエチル基に交換し、必要に応じてカルボキシル基の保護、脱保護反応および水酸基の保護反応を組合せることによって得られる一般式(c)

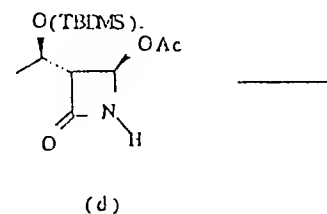
の公知方法により、あるいはその方法に準じて製造することができる。

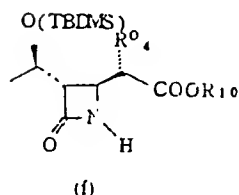
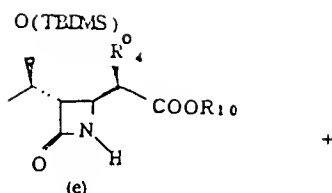
一般式(II)でR₄がアルキル基である化合物の原料化合物となりうる一般式(v)



(式中、R₁ は前述と同じ意味を示し、R₄ は低級アルキル基を示す。)

で表わされる化合物は例えば以下のルートで製造することができる。





〔式中、 R^{04} は前述と同じ意味を示し、 R_{10} はカルボキシ基の保護基を示し、TBDMS は t -ブチルジメチルシリル基を示す。〕
化合物(e)および(f)はケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン (Chem. Pharm. Bull.) 第29巻、第2899~2909頁 (1981年) に記載の (3R, 4R)-4-アセトキシ-8-[(R)-1-(t -ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノ

ン(4)を特開昭55-78656号公報に記載の方法、すなわち、塩化ジエチルアルミニウムおよび亜鉛の存在下一般式



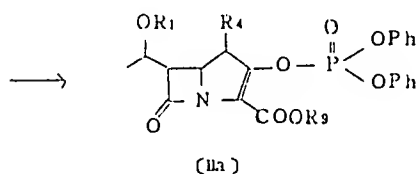
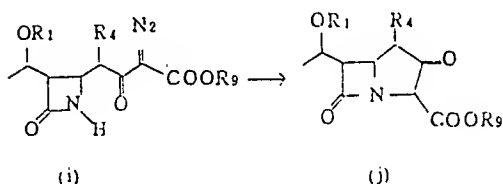
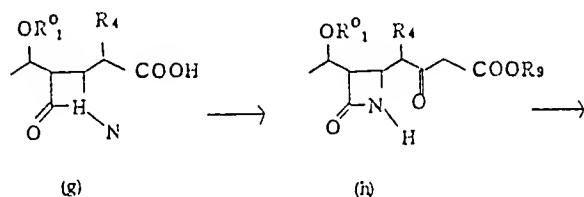
〔式中、 R^{04} および R_{10} は前述と同じ意味を有し、Xはハロゲン原子を示す。〕

で置換されるハロゲン脂肪酸エステルとテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素等の溶媒中、あるいはそれらとヘキサンとの混合溶媒中で反応させることにより混合物として得られる。

それぞれの異性体(e)および(f)の分離精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって行うことができる。

化合物(e)および(f)は水酸基、カルボキシ基、あるいは窒素原子の保護、脱保護反応を必要に應じ、適宜組合せることによって化合物(II)へ誘導することができる。

原料化合物(II)の製造方法の一例を以下のスキームにて示し、各工程について説明する。



有し、 R^{01} は水酸基の保護基を示し、Phはフェニル基を示す。〕

先に述べた化合物(II)より特開昭57-167964号公報に記載の反応あるいはヘテロサイクルズ (Heterocycles) 第14巻、第1805~1806頁 (1980年) に記載の反応に準じて化合物(II)を得ることができる。

さらに化合物(i)は化合物(h)をテトラヘドロネクターズ第31~34頁 (1980年) に記載されているごとく、例えばカルボキシベンゼンスルホンアジド等のジアゾ化剤と塩基の存在下で反応させることによって得ることができる。

さらに化合物(j)は化合物(i)をテトラキスアセートジロジウム等の金属塩媒の存在下、または光反応によって閉環反応に付することによって得られる。

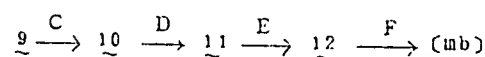
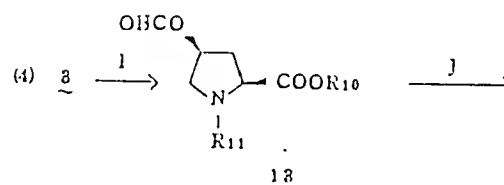
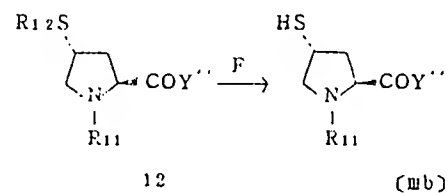
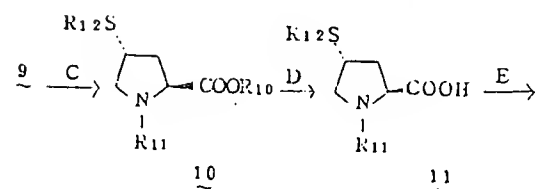
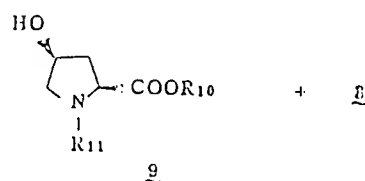
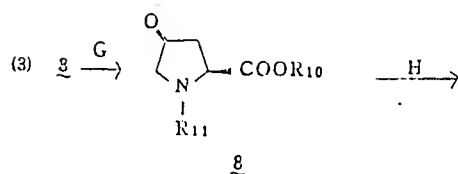
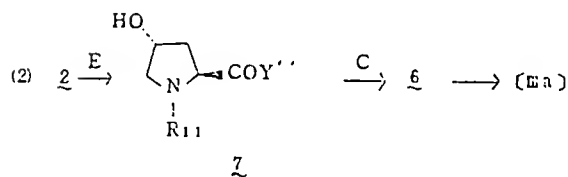
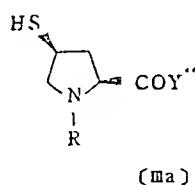
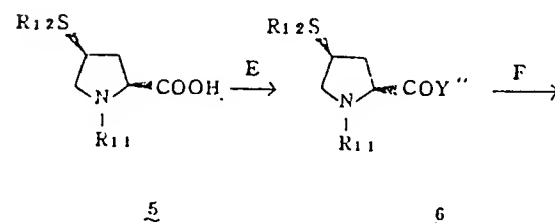
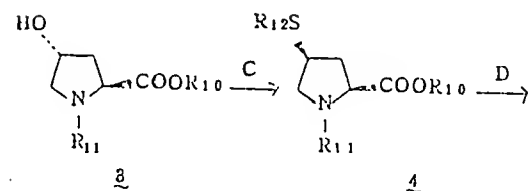
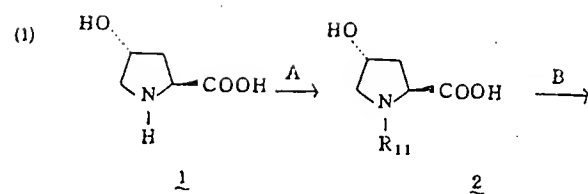
最後に一般式(Ia) で表わされる原料化合物は化合物(j)を不活性溶媒中、塩基の存在下でジフェニルホスホリルクロリドと反応させることによって得ることができる。

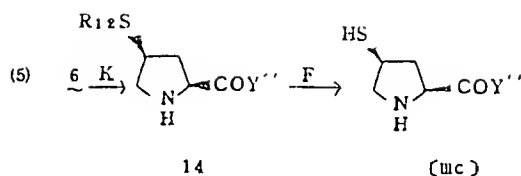
〔式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 は前述と同じ意味を

通常カルバペネム誘導体の製造にあたっては化合物(1)より原料化合物(1a)を製造し、そのまま単独することなく各種のメルカプタン類と反応させることによって得ることができるが原料化合物(1a)を一度単独し、その後メルカプタン誘導体(11)との反応を行い一般式(IV)で表わされる化合物を得ることもできる。

光学活性な反応性エステル、例えば(1a)を所望する場合には、原料となる β -ラクタム誘導体(1)において対応する立体配位を有する異性体を用いることにより、上記反応と同様にして得ることができる。

一方、原料メルカプタン(11)は各種の方法によって製造することが可能であるが、例えば以下に示す方法によって、トランス-4-ヒドロキシ- β -プロリン]1を原料化合物として2'S配位を有するメルカプタン(11a)、(11b)、(11c)を製造することができる。





(式中、Y'' は Y' の定義よりカルボキシル基の保護基で置かれた水酸基および低級アルコキシ基を除いたものと同じ意味を有し、R₁₀ は前述と同じ意味を有する。

R₁₁ はアミノ基の保護基を示し、R₁₂ はチオール基の保護基を示す。)

A工程 一般によく用いられる各種公知のアミノ酸のアミノ基の保護反応によって容易に達成することができ、例えば塩基の存在下でアリールメチルオキシカルボニルクロリド等と反応させる方法、あるいは S-アシル-4, 6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン等を用いる方法等を挙げることができる。

アルカリ加水分解、トリフルオロ酢酸、臭化水素酸等を用いる酸による方法、または亜鉛を用いる還元的方法によって行うことができる。

E工程 カルボン酸をアミド基に変換する各種公知の方法が可能であるが、例えばカルボン酸基をハロゲン化剤、アシル化剤等によって、活性エステル誘導体とし、一般式



(式中、Y'' は前述と同じ意味を有する。) で表わされる各種のアミン誘導体と処理する方法によって達成される。

F工程 各種公知のチオール保護基の脱保護法が可能であるが、例えばチオール保護基がアシル基である場合、アルカリ加水分解等の方法によって除去することが可能である。

B工程 カルボン酸よりエステルを得る各種の公知の方法が可能であるが、例えば塩基の存在下でカルボン酸 2 を各種のアルキルハライドあるいはアラルキルハライド等と反応させることにより達成することができる。

C工程 水酸基を保護されたチオール基に変換する各種の公知方法が可能であるが、たとえば水酸基の活性エステル体を経過後、チオ酢酸、チオ安息香酸、トリチルメルカプタン等の各種のチオ化試薬と塩基存在下で反応させることにより達成することができる。

また本工程はアルコール誘導体をトリフェニルホスフィン、ジエチルアゾカルボキシレート存在下に、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、チオ酢酸等のチオ化試薬と反応させても得ることができる。

D工程 エステルをカルボキシル基に変換する各種公知の方法が可能であるが、例えば

G工程 水酸基をカルボニル基に変換する各種公知の酸化反応が可能であるがたとえばアセトン中クロム酸-酢酸等の酸化反応によって達成することができる。

H工程 カルボニル基を水酸基に変換する各種公知の還元反応が可能であるが、たとえば水素化ホウ素ナトリウム等で処理することにより化合物 3 と 3' の水酸基の立体が異なる化合物 9 の混合物を得ることができる。なお、8 と 9 の生成比は条件によって異なるが、それぞれの化合物は再結晶、クロマトグラフィー等の精製により単一化合物として得ることができる。

4 位水酸基の異性化は上記 G および H 工程を経て達成することができるが、次に述べる I および J 工程を経る方法によっても達成することができる。

I、J工程 アルコール誘導体をトリフェニルホスフィン、ジエチルアゾカルボキシレートの存在下に、テトラヒドロフラン等

の不活性媒中でギ酸と反応させホルミルオキシ誘導体 1₃とした後、アルカリ加水分解等の方法によりホルミル基を除去することによって達成することができる。

K工程 一般によく用いられる各種公知のアミノ基の脱保護法が可能であるが、例えばトリフルオロ酢酸や臭化水素酸等の酸を用いる方法、亜鉛やリチウム-液体アンモニア等を用いる還元的方法、あるいは接炭還元等によって達成することができる。

なお一般式(1)のYが保護もしくは無保護の水酸基、または低級アルコキシ基である場合の原料メルカプタン(III)は化合物4または10をF工程に付することによって得ることができる。

また2'R体のメルカプタン(III)の製造にあたっては原料化合物としてシス-4-ヒドロキシ-D-プロリンを用い前述の2'S体の製造法に準じて、すなわち、2'S体の製造で述べた諸反応を組合せることによって製造する

微として挙げるることができる。

本発明化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与あるいは経脈内注射、筋肉内注射、直腸投与などによる非経口投与があげられる。投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し1日約100~3000mgを1回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

また本発明化合物は必要に応じてZ-7-(1-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパノカルボキサミド)-2-ヘプテノイン酸ナトリウム等のジペプチダーゼ阻害剤(特開昭56-81518号公報記載の化合物群)と組合せて投与することができる。

次に実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろこれ

とができる。

本発明の前記一般式(1)で表わされる新規なβ-ラクタム化合物のうちR₁、R₂およびR₃が水素原子である化合物は、スタフィロコッカス・オウレウス、スタフィロコッカス・エピデルミディス、ストレプトコッカス・パイロジェンス、ストレプトコッカス・フェカリスなどのグラム陽性菌、エシエリキア・コリ、プロテウス・ミラビリス、セラチア・マルセッセンス、シュードモナス・エルギノーサなどのグラム陰性菌を含む広範囲な病原菌に対し、すぐれた抗菌活性を有し、抗菌剤として有用な化合物である。さらに、β-ラクタメース産生菌に対してもすぐれた抗菌活性を有する特徴のある化合物である。またその他の本発明化合物は、上記のような抗菌作用を示す化合物を合成する上で重要な合成中間体である。

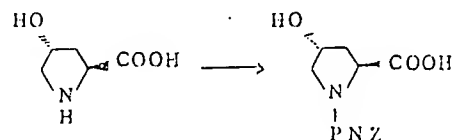
また本発明化合物は、各々の化合物によって異なるが、一般的に物理化学的安定性が高く、水への溶解性にもすぐれているということも特

らによって何ら限定されるものではない。

なお以下の実施例および参考例で用いた符号の意味は次のとおりである。

- PNZ : p-ニトロベンジルオキシカルボニル基
 PMZ : p-メトキシベンジルオキシカルボニル基
 PMB : p-メトキシベンジル基
 PNB : p-ニトロベンジル基
 Ph : フェニル基、 Ac : アセチル基
 Ms : メタンсульホニル基
 tBu : t-ブチル基、 Me : メチル基
 Et : エチル基

参考例 1-1



トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン(6.55g)、トリエチルアミン(7.5ml)

参考例 1-2

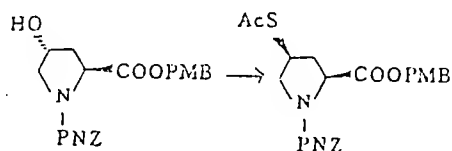
を水(15 ml)に溶解させ、これに室温で5-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル-4,6-ジメチル-2-メルカプトピリミジン(15.95 g)のジオキサン(85 ml)溶液を滴下し、そのまま室温で1.5時間撹拌し、一夜放置した。反応液に氷冷下2*N*-水酸化ナトリウム(80 ml)を加えエーテルで抽出、エーテル層を1*N*-水酸化ナトリウム(20 ml)で洗浄後アルカリ水層を合わせ、2*N*-塩酸水(100 ml)を用いて塩酸酸性とし、これを酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を2*N*-塩酸水で順次洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去し、得られる粗結晶を酢酸エチルで加温洗浄してトランス-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-L-プロリンを得た。

m.p. 134.8 ~ 135.5°C

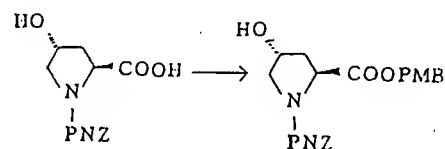
IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3800(br), 1738, 1660, 1605, 1520, 1340, 1205, 1172, 1070, 965

1510, 1340, 1245, 1160

参考例 1-3



トランス-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(8.6 g)、トリフェニルホスフィン(7.86 g)を乾燥テトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、氷冷、窒素気流下、ジエチルアゾカルボキシレート(5.22 g)の乾燥テトラヒドロフラン(5 ml)溶液を滴下しそのまま30分間撹拌した後、チオ酢酸(2.28 g)を滴下し、氷冷下1時間、その後室温で8時間撹拌し、反応液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シス-1-



トランス-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-L-プロリン(15.0 g)トリエチルアミン(13.5 ml)を乾燥ジメチルホルムアミド(150 ml)に溶解させ、窒素気流下、*p*-メトキシベンジルクロリド(12.66 ml)を滴下し、70°Cで10時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(500 ml)で希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し残渣をエーテルから結晶化し、トランス-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

m.p. 83 ~ 85°C

IR film_{max} (cm^{-1}): 3430, 1735, 1705,

(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 1740(sh), 1715,

1520, 1405, 1348, 1120

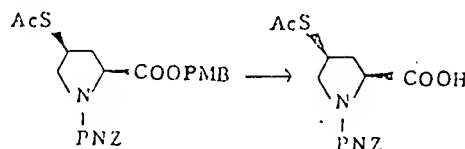
NMR δ (CDCl₃): 2.31(3H, s), 3.79(3H, s),

5.10(2H, s), 5.24(2H, s),

7.49(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),

8.18(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

参考例 1-4



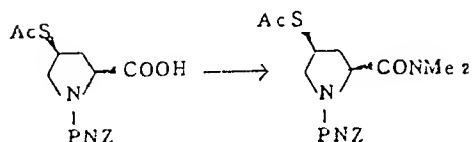
シス-1-(*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン-p-メトキシベンジルエステル(0.76 g)、アニソール(4.82 g)をトリフロロ

酢酸 (85 ml) とともに 80 分室温で撹拌。
減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリンを得た。

m.p. 107 ~ 109°C

IR $\text{Nujol (cm}^{-1}\text{)}$: 1725, 1685,
1660(sh), 1840, 1180,
1110

参考例 1-5



シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン (180 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) にとかし、ジメチルアミン塩酸塩

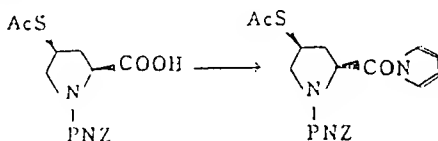
塩を希 HCl、水の順で洗浄し、芒硝乾燥
溶媒留去によっても得ることができる。

IR $\text{film (cm}^{-1}\text{)}$: 1705, 1650, 1515,
1400, 1340, 1105

NMR δ (CDCl₃): 2.82 (8H, s),
2.97 (8H, s), 2.11 (8H, s),
5.21 (2H, s), 8.18 (2H, d,
J=8.5 Hz)

$[\alpha]_D^{20} + 5.21^\circ$ (c=0.379 アセトン)

参考例 1-6



シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン (277 mg) を乾燥塩化メチレン (1.5 ml) に溶かし、次いで塩化オキサリル (0.15 ml)

(48 mg)、N,N-ジメチルアミノピリジン (78 mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (152 mg) を順次加え、一夜撹拌した。
不溶物を除去し、母液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で順次洗浄し、芒硝乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し (2 S, 4 S)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ジメチルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

本化合物は原料カルボン酸 200 mg を乾燥塩化メチレン 1.8 ml にとかし、ジメチルホルムアミド 1 滴加え、次に氷冷下にオキサリルクロリド 0.12 ml を滴下し、室温 1 時間撹拌後、溶媒留去。残渣を真空下によく乾燥させた後乾燥テトラヒドロフラン 1 ml にとかし氷冷下ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (1/4 M) を 1.2 ml 滴下し、15 分間そのまま撹拌。

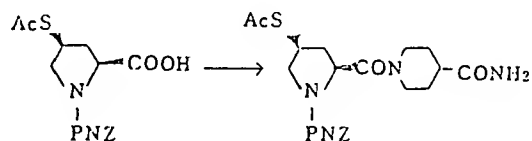
反応液に氷水を加え、 EtOAc 抽出。有

及び乾燥量のジメチルホルムアミドを加え室温で 1.6 時間撹拌した。反応液を溶媒留去し、残渣に乾燥ベンゼンを加え、次いでベンゼン留去し、残存する塩化オキサリルを除去した。
一方、ピロール (51 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) に溶かし窒素気流下水冷で 1.60 mmol/ml の n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.47 ml) を加え、そのまま 40 分間撹拌した。これを先に述べた反応残渣を乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) に溶かした溶液に窒素気流下水冷で加え、10 分間撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去し残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し (2 S, 4 S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(1-ピロリル)カルボニル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR CHCl_3 $\text{(cm}^{-1}\text{)}$: 1710, 1525, 1345,
1278, 1120

NMR δ (CDC Cl_3) : 2.32 (3H, s), 5.28 (2H, s)
6.85 (2H, d, J=2Hz),
7.51 (2H, d, J=9Hz)

参考例 1-7



(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジル
オキシカルボニル-2-ヒドロキシカルボニ
ル-4-アセチルチオピロリジン (868 mg)
を乾燥塩化メチレン (8 ml) に溶かし、次い
で塩化オキサリル (0.3 ml) 及び触媒量のジ
メチルホルムアミドを加え、室温で 1.5 時間
撹拌し、反応液を溶媒留去し、残渣に乾燥ベ
ンゼンを加え、次いでベンゼン留去し、残存
する塩化オキサリルを除去した。一方、4-
カルバモイルピペリジン (128 mg) を乾燥

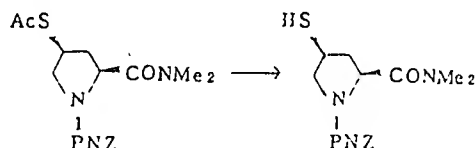
テトラヒドロフラン (8 ml) に溶かし、次い
でビストリメチルシリルアセトミド (0.25
ml) を加え、窒素気流中 8 時間撹拌した。
次いでトリエチルアミン (1.01 ml) を加え、
これに窒素気流中氷冷で先に述べた反応液
を乾燥テトラヒドロフラン (8 ml) に溶かし
た溶液を加え、氷冷中 15 分間撹拌した。
反応液に塩化メチレンを加え、食塩水洗、希
塩酸水洗、食塩水洗、重曹水洗、食塩水洗
し、ボウ硝乾燥、溶媒留去し、残渣をシリカ
ゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、
(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオ
キシカルボニル-2-(4-カルバモイルピ
ペリジン)カルボニル-4-アセチルチオ
ピロリジンを得た。

IR, CHCl_3 max (cm^{-1}) : 3440, 1695,
1655, 1525, 1350,
1120

NMR δ (CDC Cl_3) : 2.85 (3H, s),

5.21 (2H, s), 5.93 (2H, s)
7.52 (2H, d, J=9Hz),
8.22 (2H, d, J=7Hz)

参考例 1-8



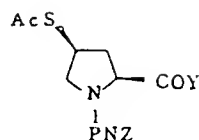
(2S, 4S)-1-(p-ニトロベンジ
ルオキシカルボニル)-2-ジメチルカル
バモイル-4-アセチルチオピロリジン
(40 mg) をメタノール (4 ml) にとかし、
1N-NaOH (0.1 ml) を加え、室温 15
分間撹拌した。その後 1N-HCl (0.1 ml)
を加え、減圧下濃縮。濃縮液を酢酸エ
チルで希釈し、水洗、正硝乾燥後、溶媒留
去し (2S, 4S)-1-(p-ニトロベ
ンジルオキシカルボニル)-2-ジメチル

カルバモイル-4-メルカプトピロリジンを
得た。

IR film max (cm^{-1}) : 1705, 1650, 1515,
1400, 1340, 1165, 1105



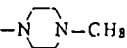
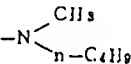
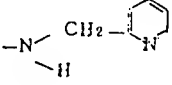
NMR δ (CDC Cl_3) : 1.90 (1H, d, J=8Hz),
2.97 (3H, s), 3.08 (3H, s),
5.19 (2H, s),
7.48 (2H, d, J=9Hz),
8.15 (2H, d, J=9Hz)

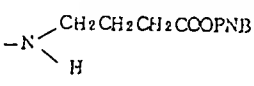
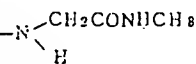
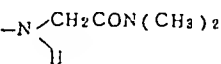
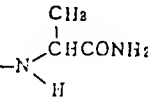
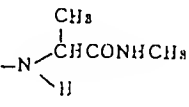
以下参考例 1-5 と同様にして各々対応す
るアミンを用いて以下のチオアセテートを得
た。



| 参考例 | Y | 物 性 |
|--------|---|---|
| 1 - 9 | $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1660 (sh), 1520, 1405, 1345, 1115 |
| 1 - 10 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3300, 1685, 1655, 1525, 1415, 1348, 1265, 1105 NMR δ (CDCl ₃) : 1.18 (3H, d, J=6Hz), 1.15 (3H, d, J=6Hz), 2.84 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 8.21 (2H, d, J=9Hz) |
| 1 - 11 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1652, 1518, 1400, 1342, 1110 |



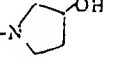

| 参考例 | Y | 物 性 |
|--------|---|---|
| 1 - 12 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3320, 1680, 1520, 1480, 1405, 1345, 1120 NMR δ (CDCl ₃) : 2.32 (3H, s), 5.17 (2H, br, s), 7.43 (2H, d, J=9Hz), 8.10 (2H, d, J=9Hz) m. p. 163-167°C |
| 1 - 13 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3400 (br), 1685, 1640 (sh), 1517, 1408, 1342, 1212, 1115 NMR δ (CDCl ₃) : 2.82 (3H, s), 2.97 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 8.19 (2H, d, J=9Hz) |
| 1 - 14 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1660, 1525, 1400, 1345, 1255, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.28 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.50 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 8.13 (2H, d, J=8.5Hz) |
| 1 - 15 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3320, 1700, 1650, 1520, 1405, 1345, 1220, 1110 NMR δ (CDCl ₃) : 2.82 (3H, s), 2.93 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.27 (5H, br, s) |

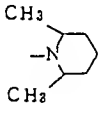
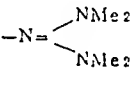
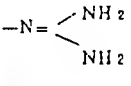

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|--|
| 1-16 |  | IR ν_{\max}^{neat} (cm^{-1}) : 1710, 1650, 1525, 1425, 1345, 1245, 1025, 962 NMR δ (CDCl_3) : 1.58 (6H, m), 2.82 (8H, s), 5.22 (2H, s) |
| 1-17 |  | IR ν_{\max}^{neat} (cm^{-1}) : 1710, 1655, 1520, 1430, 1400, 1345, 1115 NMR δ (CDCl_3) : 2.81 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz) |
| 1-18 |  | IR ν_{\max}^{neat} (cm^{-1}) : 1700, 1650 (sh), 1520, 1435, 1340, 1290, 1285, 1110, 1000 |
| 1-19 |  | IR ν_{\max}^{neat} (cm^{-1}) : 1710, 1650, 1520, 1350, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.33 (8H, s), 4.68 (1H, t, J=8Hz), 5.19 (2H, s), 8.18 (2H, d, J=8Hz) |
| 1-20 |  | IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3320, 1700, 1660, 1170, 1110 m.p. 147-149°C |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|--|
| 1-21 |  | IR ν_{\max}^{neat} (cm^{-1}) : 1705, 1690, 1520, 1345, 1160, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.32 (8H, s), 5.22 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz) |
| 1-22 |  | IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3310, 1710, 1635, 1520, 1170, 1120 m.p. 200-206°C |
| 1-23 |  | IR ν_{\max}^{neat} (cm^{-1}) : 3400, 1700, 1665, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.20 (2H, d, J=9Hz) |
| 1-24 |  | IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3400, 3300, 3220, 1700, 1655, 1180, 1110 m.p. 203-209°C |
| 1-25 |  | IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3300, 1740, 1700, 1650, 1520, 1180 m.p. 185-188°C |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|---|
| 1-26 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}): 3350, 3230, 1695, 1525, 1410, 1350 NMR δ (CDCl_3): 2.37 (2H, s), 3.23 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) |
| 1-27 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3350, 1690, 1660, 1520, 1340, 1120 NMR δ (CDCl_3): 2.36 (3H, s), 3.21 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.95 (1H, br, s), 7.50 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.25 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) |
| 1-28 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 1700, 1650, 1520, 1340, 1110 NMR δ (CDCl_3): 2.33 (3H, s), 7.43 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J=8\text{Hz}$) |
| 1-29 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}): 1695, 1655, 1525, 1427, 1342, 1250, 1110, 1065, 955 NMR δ (CDCl_3): 2.32 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.43 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|---|
| 1-30 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3400, 1700, 1520, 1440, 1345, 1115 NMR δ (CDCl_3): 2.33 (3H, s), 8.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) m. p. 150 - 151°C |
| 1-31 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 3300, 1700, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl_3): 2.33 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 9.50 (1H, br, s) |
| 1-32 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}): 1705, 1655, 1520, 1420, 1400, 1342, 1112 NMR δ (CDCl_3): 2.33 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) |
| 1-33 | | IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}): 1705, 1660, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl_3): 2.35 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.55 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) |

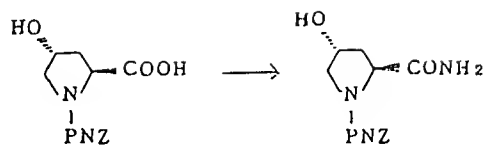
| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|---|
| 1-84 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1705, 1640, 1516, 1480, 1400, 1342, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.31 (3H, s), 4.03 (2H, dd, $J=6$ および 8 Hz), 4.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 5.19 (2H, s), 7.48 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.18 (2H, d, $J=9$ Hz) |
| 1-85 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3430, 1700, 1640, 1345, 1245, 1120 m. p. 173 - 175°C |
| 1-86 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 3400, 1700, 1650, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.18 (2H, d, $J=9$ Hz) |
| 1-87 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1700, 1640, 1520, 1400, 1385, 1100 NMR δ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.50 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.20 (2H, d, $J=9$ Hz) |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|--|
| 1-88 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1710, 1640, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl_3) : 2.35 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.53 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=9$ Hz) |
| 1-89 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 1700, 1610, 1520, 1400, 1350, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 2.87 (6H, s), 2.95 (6H, s), 5.25 (2H, s), 7.56 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=9$ Hz) |
| 1-40 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 3350, 1705, 1610, 1525, 1345, 1120 NMR δ (CDCl_3) : 2.33 (3H, s), 5.23 (2H, s), 8.15 (2H, d, $J=8$ Hz) |
| 1-41 |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 1750, 1705, 1690, 1523, 1441, 1362, 1226, 1170, 1114 m. p. 92 - 93.5°C |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|--|
| 1-42 | $-\text{OC}_2\text{H}_5$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 1748, 1712, 1692, 1524, 1440, 1348, 1228, 1200 m.p. 30 - 81.5°C |
| 1-43 | $-\text{NHNH}_2$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3200, 1720, 1615, 1520, 1350, 1125 m.p. 208 - 218°C |
| 1-44 | $-\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3200, 1710, 1660, 1520, 1340, 1175 m.p. 158 - 159°C |
| 1-45 | $-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1715, 1670, 1520, 1340, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.32 (3H, s), 5.18 (2H, s) |
| 1-46 | $-\text{NHOPNB}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3200, 1730, 1700, 1680, 1520, 1340, 1120 m.p. 166 - 167°C |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|---|--|
| 1-47 | $-\text{NHOCH}_3$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3240, 1705, 1690, 1520, 1340, 1175 m.p. 178 - 179°C |
| 1-48 | $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1695, 1595, 1520, 1340, 1180, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.34 (3H, s), 5.81 (2H, s), 7.42 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.48 (2H, d, $J=6\text{Hz}$) |
| 1-49 | $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1695, 1600, 1520, 1340, 1110 NMR δ (CDCl_3) : 2.34 (4H, s), 2.89 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.48 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) |

参考例 2-1



トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン 3.10 g、トリエチルアミン 1.10 g を乾燥テトラヒドロフラン 40 ml に溶解させ、-25℃~-85℃でクロロ酢酸エチル 1.20 g の乾燥テトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 50 分間攪拌後 -25℃~-40℃で過アンモニア水 10 ml を滴下した。

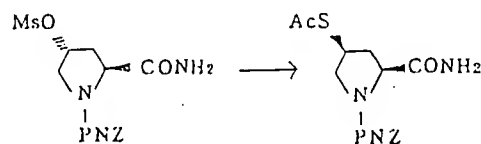
徐々に室温まで昇温しさらに 1 時間攪拌後減圧下に反応液を濃縮した。残渣に水 20 ml とエーテル 50 ml を加え氷冷後得られる白色結晶を析取し、冷水と冷エーテルで順次洗浄後減圧乾燥してトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ

濃縮した。残渣に水 80 ml とエーテル 30 ml を加え氷冷後得られる白色結晶を析取し、冷水及び冷エーテルで順次洗浄後減圧乾燥してトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-メタンスルホニルオキシ-L-プロリンアミドを得た。

m.p. 149.5~151℃

IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ (cm^{-1}) : 3400, 3225, 1715, 1675, 1520, 1840, 1170, 1135

参考例 2-2



50%水素化ナトリウム 37.4 g の乾燥ジメチルホルムアミド 13 ml 溶液に窒素気流下チオ酢酸 6.42 g の乾燥ジメチルホルムア

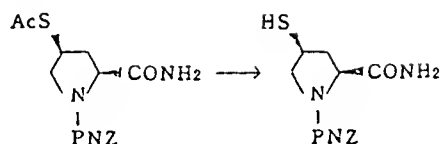
ミド 1.4 ml 溶液を加え、室温で 25 分間攪拌し、この溶液にヨウ化ナトリウム 97.5 g を加え次いでトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-メタンスルホニルオキシ-L-プロリンアミド 2.52 g の乾燥ジメチルホルムアミド 12 ml 溶液を加え 70℃で 6 時間加熱攪拌した。反応液を冷食塩水にあげベンゼン抽出、抽出液を 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液及び食塩水で順次洗浄、真空乾燥、溶媒留去し、得られる粗結晶をテトラヒドロフランとベンゼンの混合溶液で加温洗浄してシス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-チオアセトキシ-L-プロリンアミドを得た。

m.p. 168.5~169.5℃

IR $\text{Nujol}_{\text{max}}$ (cm^{-1}) : 3250, 8180, 1715, 1690, 1638, 1510, 1380, 1100

$[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (c=0.334, DMF)

参考例 2-4



(2S, 4S)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-カルバモイル-4-アセチルチオピロリジン(950 mg)をメタノール(95 ml)にとかし、アルゴン気流中1N-水酸化ナトリウム水溶液(2.59 ml)を室温で加えそのまま15分間撹拌した。反応液に1N-塩酸水溶液(2.59 ml)を加え、中和し、減圧下、メタノールを留去し、析出した結晶を回収、水洗することにより(2S, 4S)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-カルバモイル-4-メルカプトピロリジンを得た。

m.p. 158~162°C

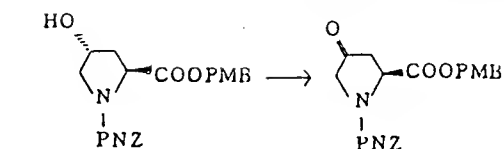
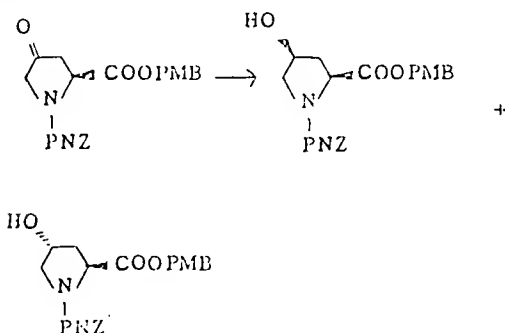
参考例 8-1

4-オキソ-4-ヒドロキシ-2-ピロリジン p-メトキシベンジルエステル

IR $\begin{matrix} \text{film} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm^{-1}): 1762, 1740, 1710, 1512, 1345, 1245, 1155

NMR δ (CDCl₃): 3.78(3H, s), 3.95(2H, s), 5.08(2H, s), 6.85(2H, d, J=9Hz), 8.12(2H, d, J=9Hz)

参考例 3-2



オキサリルクロリド(0.2 ml)の乾燥塩化メチレン(5 ml)溶液に-60~-70°Cでジメチルスルホキシド(0.85 ml)の乾燥塩化メチレン溶液(1 ml)を滴下し、10分後、トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-プロリン p-メトキシベンジルエステル(860 mg)の乾燥塩化メチレン溶液(10 ml)を-50°C以下で滴下し、15分間撹拌した。次にトリエチルアミン(1.01 g)を滴下し、室温まで加温、塩化メチレンで希釈し、希塩酸水で洗浄し、芒硝乾燥、濾液留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)(75)

1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-オキソ-4-ヒドロキシ-2-ピロリジン p-メトキシベンジルエステル(650 mg)をエタノール(45 ml)にとかし、室温で、水酸化ホウ素ナトリウム(86 mg)を2回にわけて加える。30分後、80°C以下で減圧濃縮し、濃縮液を酢酸エチルで希釈し、水洗、芒硝乾燥、濾液留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-プロリン p-メトキシベンジルエステル(450 mg)とトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-4-プロリン p-メトキシベンジルエステル(190 mg)を得た。

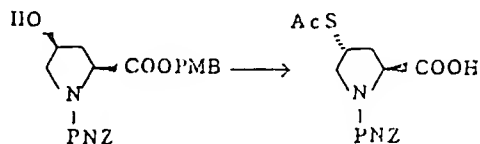
トランス体: IR, NMRは参考例 1-2 の化合物のスペクトルデータと一致した。

シス体: IR $\begin{matrix} \text{film} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm^{-1}): 3400(br), 1725, 1515, 1405, 1350.

1250, 1170, 1120

NMR δ (CDCl₃) : 3.78 (3H, s),
5.08 (2H, s), 6.82 (2H, d,
J=9Hz), 8.12 (2H, d, J=9Hz)

参考例 8 - 8



シス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-L-プロリン p-メトキシベンジルエステル (610 mg) を用いて、参考例 1-8 及び 1-4 と同様の方法によりトランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリンを得た。

参考例 3 - 4

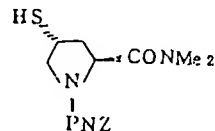
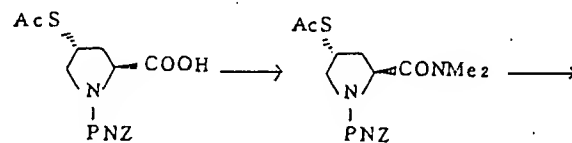
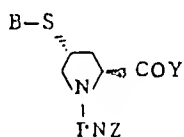
(a) $D^{80}_D + 32.8^\circ$ (c=0.875, アセトン)

b) 上記 a) で得たチオアセテート誘導体 (80 mg) を参考例 1-8 と同様の方法により [2S, 4R]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ジメチルカルバモイル-4-メルカプトピロリジンを得た。

IR $^{film}_{max}$ (cm⁻¹) : 1700, 1650, 1510,
1420, 1400, 1340, 1120



NMR δ (CDCl₃) : 1.77 (1H, d, J=7Hz),
2.97 (8H, s), 3.16 (8H, s),
5.22 (2H, s),
8.16 (2H, d, J=8.5Hz)

以下参考例 3-4 と同様にして各々対応するアミンを用いて以下のチオアセテートおよびメルカプトンを得た。

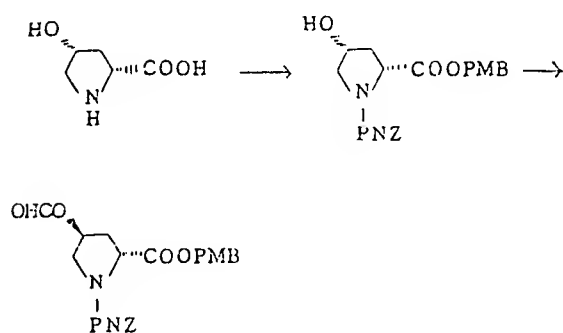


a) トランス-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-4-アセチルチオ-L-プロリン (180 mg) を用い、参考例 1-8 と同様の方法により [2S, 4R]-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ジメチルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジン (100 mg) を得た。

IR $^{neat}_{max}$ (cm⁻¹) : 1700, 1655, 1515,
1400, 1340, 1115

| 参考例 | B | Y | 物 性 |
|-----|----|---|---|
| 8-5 | Ac | NH ₂ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 3300(br), 1700(sh), 1685, 1512, 1430, 1400, 1345, 1175, 1115 [α] _D ²⁰ + 7.36° (c=0.625, アセトン) |
| | H | NH ₂ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1700, 1685, 1515, 1435, 1400, 1342, 1118 NMR δ (CDCl ₃) : 2.26 (1H, d, J=7Hz), 5.22 (2H, s), 5.11 (2H, d, J=2.5Hz) |
| 8-6 | Ac |  | IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹) : 1705, 1645, 1517, 1435, 1400, 1340, 1115 NMR δ (CDCl ₃) : 2.38 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.16 (2H, d, J=9Hz) |
| | H |  | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1705, 1640, 1515, 1420, 1110 |

参考例 4-1

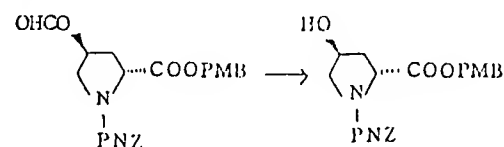


シス-4-ヒドロキシ-D-プロリンより参考例 1-1 および 1-2 と同様の方法により得たシス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル (166 mg) と、トリフェニルホスフィン (202 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (1.5 ml) にとかし、次にギ酸 (27 mg) を加えた。さらにジエチルアゾジカルボキシレート (134 mg) を窒素雰囲気流下で加え、30分攪拌後、溶媒留

去。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ホルミルオキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹) : 1720, 1515, 1402, 1342, 1245, 1165, 1120
NMR δ (CDCl₃) : 3.76 (3H, s), 4.50 (2H, t, J=8Hz), 5.08 (2H, s), 5.15 (2H, ABq, J=16Hz), 5.41 (1H, m), 7.97 (1H, s)

参考例 4-2



トランス-1-p-ニトロベンジルオキシ

カルボニル-4-ホルミルオキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル (215 mg) をテトラヒドロフラン (1.1 ml) にとかし、1N-NaOH 水 0.98 ml を加え、10分攪拌後、酢酸エテルで希釈し、飽和食塩水で洗浄。ろ過乾燥後溶媒留去。残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステルを得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 3425 (br), 1785, 1705, 1610, 1400, 1340, 1240, 1162

NMR δ (CDCl_3): 2.98 (2H, m), 3.58 (2H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.07 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),

メチルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

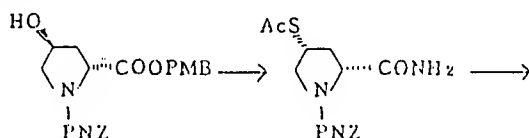
IR film_{max} (cm^{-1}): 1705, 1650, 1515, 1485, 1240, 1115

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} -7.28^\circ$ ($c=0.210$, アセトン)

b) 上記a) で得たチオアセテート誘導体 (42 mg) を用い参考例 1-8 と同様の方法により (2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルカルバモイル-4-メルカプトピロリジンを得た。

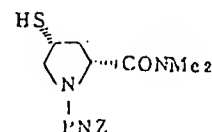
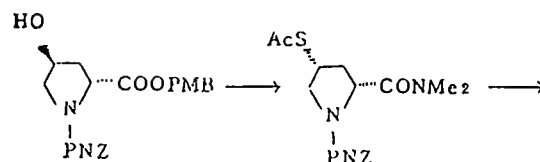
IR film_{max} (cm^{-1}): 1710, 1660, 1525, 1440, 1347, 1180, 1122

参考例 4-4

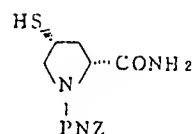


8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.07 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

参考例 4-3



a) トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル (110 mg) を用い、参考例 1-8, 1-4 および 1-6 と同様の方法により (2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジ



a) トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-D-プロリン-p-メトキシベンジルエステル (110 mg) を用い、参考例 1-2, 1-4 および 2-1 と同様の方法により (2R, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カルバモイル-4-アセチルチオピロリジン 40 mg を得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 1685, 1515, 1400, 1240, 1110

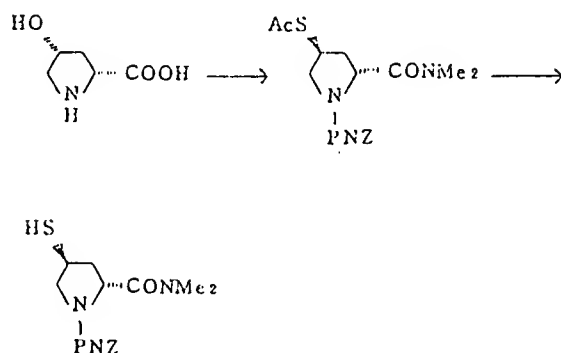
$(\alpha)_{\text{D}}^{20} +39.6^\circ$ ($c=0.293$, DMF)

b) 上記a) で得たチオアセテート誘導体 (40 mg) を用い参考例 1-8 と同様の方法により、(2R, 4R)-1-p-ニトロベン

ジロキシカルボニル-2-カルバモイル
-4-メルカプトピロリジンを得た。

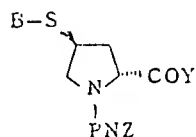
IR $\text{Nujol} (\text{cm}^{-1})$: 3200, 1710,
1655, 1512, 1340,
1115

参考例 5-1



a) シス-4-ヒドロキシー-D-プロリン
(300 μ)より参考例1-1, 1-2,
1-3, 1-4および1-5と同様の方法

よびメルカプトタンを得た。



により(2R,4S)-1-(p-ニトロ
ベンジロキシカルボニル)-2-ジメチ
ルカルバモイル-4-アセチルチオピロリ
ジン(45 μ)を得た。





IR $\text{film} (\text{cm}^{-1})$: 1700, 1650, 1520,
1400, 1345, 1120

$(\alpha)_D^{20} -29.6^\circ$ ($c=0.215$, アセトン)

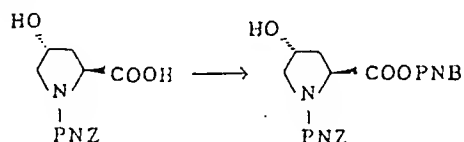
b) 上記a)で得たチオアセテート誘導体(30
 μ)を参考例1-8と同様の方法により
(2R,4S)-1-(p-ニトロベンジ
ロキシカルボニル)-2-ジメチルカル
バモイル-4-メルカプトピロリジンを得
た。

IR $\text{film} (\text{cm}^{-1})$: 1710, 1655, 1520,
1480, 1405, 1347,
1122

以下参考例5-1と同様にして各々対応す
るアミンを用いて、以下のチオアセテートお

| 参考例 | B | Y | 物 性 |
|-----|----|---|--|
| 5-2 | Ac | NH ₂ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1705(sh), 1685, 1520, 1425, 1402, 1342, 1122 (α) _D ²⁰ -6.92° (c=0.665, アセトン) |
| | H | NH ₂ | IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹) : 1695(sh), 1682, 1515, 1395, 1340, 1115 |
| 5-3 | Ac |  | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1695, 1635, 1515, 1480, 1395, 1340, 1115 |
| | H |  | IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹) : 1700, 1640, 1520, 1422, 1345, 1120 |
| 5-4 | Ac |  | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹) : 1700, 1655, 1620, 1605, 1520, 1340, 1115. NMR δ (CDCl ₃) : 2.63 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.49 (2H, d, J=8.5Hz), 8.21 (2H, d, J=8.5Hz) (α) _D ²⁵ -21° (c=0.25, アセトン) |
| | H |  | IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹) : 1705, 1660, 1525, 1340, 1120 |

参考例 6-1



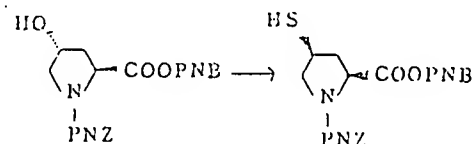
トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン (500mg) と p-ニトロベンジルブロミド (388mg) を用い、参考例 1-2 と同様の方法によりトランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹) : 3380(br), 1750, 1705, 1520, 1425, 1400, 1342, 1160

NMR δ (CDCl₃) : 2.20 (3H, m), 3.67 (2H, d, J=3Hz), 4.60 (2H, t, J=8Hz),

5.15 (2H, s), 5.28 (2H, ABq), 7.47 (4H, d, J=8.5Hz), 8.15 (4H, d, J=8.5Hz)

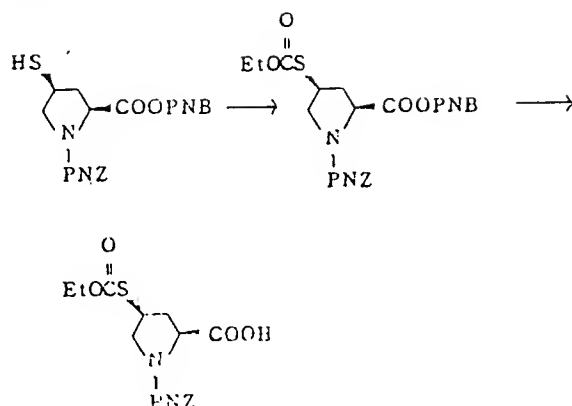
参考例 6-2



トランス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステルを参考例 1-8 および 1-8 と同様の方法によりシス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステルを得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹) : 1700, 1685, 1600, 1510, 1430, 1400, 1340, 1105

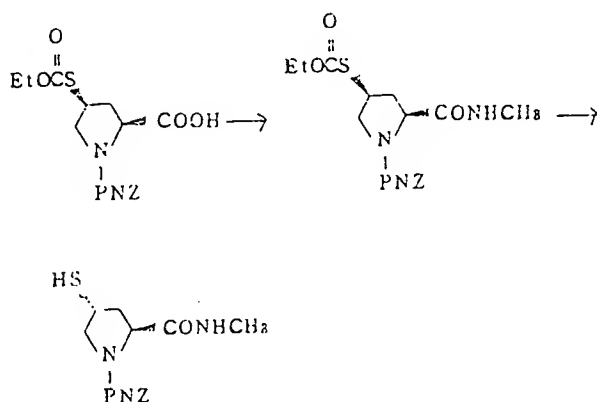
参考例 6-8



a) シス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-L-プロリン-p-ニトロベンジルエステル (115 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (3 ml) にとかし、トリエチルアミン (30 mg) を加えた後、氷冷下クロルギ酸エチル (28.5 mg) を滴下し、10分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で順次洗浄し、芒硝乾燥。溶媒留去し、シス-1-p-ニトロベ

NMR δ (CDCl₃) : 1.30 (3H, t, J=7Hz),
4.28 (2H, q, J=7Hz),
5.24 (2H, s),
7.50 (2H, d, J=9Hz),
8.17 (2H, d, J=9Hz)

参考例 6-4



a) シス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-エトキシカルボニルチオ-L-プロリン (72 mg) を乾燥テトラヒド

ロフラン (8 ml) にとかし、トリエチルアミン (40 mg) を加えた後、氷冷下、クロルギ酸エチル (41 mg) を滴下し、15分間攪拌後、メチルアミン (40%) 水溶液 (1.5 ml) を滴下し、更に15分間攪拌。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で洗浄し芒硝乾燥。溶媒留去し (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルカルバモイル-4-エトキシカルボニルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹) : 1755, 1710, 1610,
1525, 1405, 1350,
1160, 1015, 850

b) 上記a)で得たエステル誘導体 (138 mg) をテトラヒドロフラン-水 (1:1) 混液 (5 ml) にとかし、1N-NaOH 水 (0.26 ml) を加え、室温で2.5時間攪拌後、1N-HCl (0.3 ml) 加え、酢酸エチルで抽出水洗、芒硝乾燥後、溶媒留去。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しシス-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-エトキシカルボニルチオ-L-プロリンを得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹) : 1700, 1520, 1400,
1840, 1165, 1145

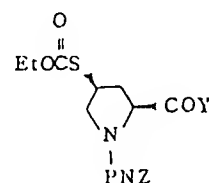
ロフラン (8 ml) にとかし、トリエチルアミン (40 mg) を加えた後、氷冷下、クロルギ酸エチル (41 mg) を滴下し、15分間攪拌後、メチルアミン (40%) 水溶液 (1.5 ml) を滴下し、更に15分間攪拌。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水で洗浄し芒硝乾燥。溶媒留去し (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルカルバモイル-4-エトキシカルボニルチオピロリジンを得た。

IR_{max}^{Nujol} (cm⁻¹) : 3290, 1705,
1660, 1520, 1425,
1405, 1345, 1180,
1160

NMR δ (CDCl₃) : 1.30 (3H, t, J=9Hz),
2.80 (3H, d, J=5Hz),
4.27 (2H, q, J=8Hz)
5.22 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz)

~~5.22 (2H, s),
7.48 (2H, d, J=9Hz),
8.18 (2H, d, J=9Hz)~~

以下参考例 6-4 a) と同様にして各々対応するアミンを用いて、以下のチオカーボネートを得た。

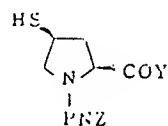


b) 上記a) で得たメチルカルバモイル誘導体 (82 mg) をメタノール・水 (1:1) 混液 (4 ml) にとかし、1 N-NaOH 0.25 ml を加えて、室温、80 分撹拌後、1 N-HCl 0.27 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、正確乾燥後溶媒を蒸去し (2 S, 4 S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-メチルカルバモイル-4-メルカプトピロリジンを得た。

IR Nujol (cm^{-1}) : 2280, 1710, 1650, 1510, 1340, 1165
NMR δ (CDCl_3) : 2.79 (3H, d, J=5Hz), 4.27 (2H, t, J=8Hz), 5.28 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 8.20 (2H, d, J=9Hz)

| 参考例 No | Y | 物 性 |
|--------|---|---|
| 6-5 | | IR neat (cm^{-1}) : 3250, 1705, 1520, 1405, 1345, 1170, 1150 NMR δ (CDCl_3) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 4.23 (2H, q, J=7Hz), 5.18 (2H, s), 7.44 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz) |
| 6-6 | | IR neat (cm^{-1}) : 1710, 1520, 1400, 1345, 1170, 1148 NMR δ (CDCl_3) : 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.19 (6H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz), 5.20 (2H, s), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 8.18 (2H, d, J=9Hz) |

以下参考例 1-5 あるいは 6-4 (b) と同様
にして以下のメルカプタンを得た。



| 参考例 No. | Y | 物 性 |
|---------|---|--|
| 7-1 | $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 1705, 1640, 1520, 1430, 1400, 1345, 1105 |
| 7-2 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3290, 1710, 1650, 1520, 1403, 1340 |
| 7-3 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CONH}_2 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1})$: 3290, 1717, 1660, 1520, 1410, 1350 |
| 7-4 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3420, 2900, 1700(sh), 1675, 1640, 1510, 1340 |
| 7-5 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3270, 1710, 1650, 1505, 1340 NMR δ (CDCl ₃) : 5.20 (2H, s), 7.49 (2H, q, J=8.5Hz) 8.16 (2H, d, J=8.5Hz) |

| 参 考 例 | Y | 物 性 |
|-------|---|---|
| 7-6 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 3400.1690.1640.1515.1406.1345 |
| 7-7 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1705.1660.1516.1400.1340 |
| 7-8 | $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1710.1645.1620.1440.1345.1245.1025 |
| 7-9 | $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_9\text{O} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_9\text{O} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1710.1655.1520.1430.1405.1342.1112 |
| 7-10 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1710.1650.1520.1405.1345.1205 |
| 7-11 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 8300.1725.1660.1520.1346.1110 |
| 7-12 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOPNB} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 3280.1730(sh).1710.1645.1510.1340 |

| 参 考 例 | Y | 物 性 |
|-------|--|--|
| 7-13 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3320.1725.1640.1520.1405.1345 |
| 7-14 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | NMR δ (CDCl_3) : 1.87(1H, d, J=7Hz), 2.96(3H, s), 2.98(3H, s), 4.23(1H, t, J=7.5Hz), 5.24(2H, s), 7.48(2H, d, J=9Hz), 8.18(2H, d, J=9Hz) |
| 7-15 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCONH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3300.1700.1680.1655.1520.1345 |
| 7-16 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCONHCH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3310.1722.1650.1525.1350 |
| 7-17 | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCON}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3325.1710.1640.1520.1345 |
| 7-18 | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 3350(br).1690.1660(sh).1520.1405.1346 |

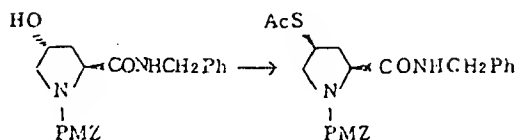
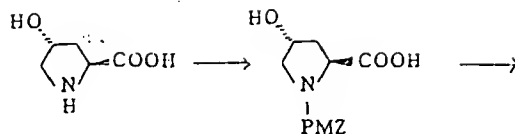
| 参考例A | Y | 物 性 |
|------|---|---|
| 7-19 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 3370.1700.1665.1525.1410.1350 |
| 7-20 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 3500.1710.1660.1520.1405.1345 |
| 7-21 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 3245.1700.1645.1520.1340.1190.1165. 1107.1065.950.850 |
| 7-22 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 3410.1710.1525.1440.1345.1305 |
| 7-23 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}) : 3250.1710.1670.1525.1345.1175 |
| 7-24 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1710.1650.1518.1485.1400.1345.1170. 1110 |
| 7-25 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 1710.1660.1520.1345.1170.1110 |

| 参考例A | Y | 物 性 |
|------|---|---|
| 7-26 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 1720.1525.1470.1340.1170.1110 |
| 7-27 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 3470(br).1700.1640.1520.1340.1120 |
| 7-28 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 3420(br).1700.1645.1520.1340.1165 |
| 7-29 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm^{-1}) : 1710.1640.1525.1345.1170.1015 |
| 7-30 | | NMR δ (CDCl_3) : 1.95(1H.d.J=8Hz), 5.25(2H.s), 7.52(2H.d.J=9Hz), 8.21(2H.d.J=9Hz) |
| 7-31 | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ (cm^{-1}) : 1705.1600.1520.1400.1340.1160 |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|--|--|
| 7-32 | $\text{-N}=\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ | IR ν_{max} CHCl_3 (cm^{-1}) : 3420.1695.1610.1522.1850.1110 |
| 7-33 | -OCH_3 | IR ν_{max} neat (cm^{-1}) : 1745.1710.1605.1520.1430.1400.1845.1205.1167.1110 |
| 7-34 | $\text{-OC}_2\text{H}_5$ | IR ν_{max} neat (cm^{-1}) : 1740.1710.1522.1480.1402.1842.1200.1170.1110 |
| 7-35 | -NHNH_2 | IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}) : 3180.3050.1720.1615.1520.1840 |
| 7-36 | $\text{-NHN}(\text{CH}_3)_2$ | IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}) : 3205.1720.1660.1520.1845.1180 |
| 7-37 | $\text{-N}=\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$ | IR ν_{max} neat (cm^{-1}) : 1706.1662.1520.1840.1165.1106 |
| 7-38 | -NHOPNB | IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}) : 3200.1715.1665.1516.1845.1170 |

| 参考例 | Y | 物 性 |
|------|--|--|
| 7-39 | -NHOCH_3 | IR ν_{max} Nujol (cm^{-1}) : 3200.1715.1670.1520.1840.1170 |
| 7-40 | $\text{-N} \begin{matrix} \text{---} \end{matrix} \text{CONH}_2$ | IR ν_{max} CHCl_3 (cm^{-1}) : 1690.1650.1525.1405.1845.1170.1110 |
| 7-41 | $\text{-N} \begin{matrix} \text{---} \end{matrix}$ | IR ν_{max} neat (cm^{-1}) : 1700.1520.1400.1840.1200.1160.1105 |
| 7-42 | $\text{-N} \begin{matrix} \text{---} \end{matrix}$ | IR ν_{max} neat (cm^{-1}) : 1708.1645.1520.1440.1405.1350.1170.1115 |
| 7-43 | $\text{-NH} \begin{matrix} \text{---} \end{matrix} \text{N}$ | IR ν_{max} neat (cm^{-1}) : 1700.1600.1515.1105 |

参考例 8 - 1



a) トランス-4-ヒドロキシー-L-プロリン (10 g) と S-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-G-ジメチル-2-メルカプトピリミジン (29.2 g) を用い参考例 1-1 と同様の方法によりトランス-1-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)-4-ヒドロキシー-L-プロリンを得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{film}} (\text{cm}^{-1})$: 3400 (br), 1692.

c) 上記 b) で得たベンジルプロリンアミド (0.5 g) を用い、参考例 1-a と同様の方法により (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ベンジルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3280, 1690, 1675, 1240

NMR δ (CDCl_3) : 2.27 (3H, s),
3.82 (3H, s),
4.42 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
5.05 (2H, s),
6.87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.28 (5H, s)

参考例 8 - 2

1430, 1355, 1245, 1170,

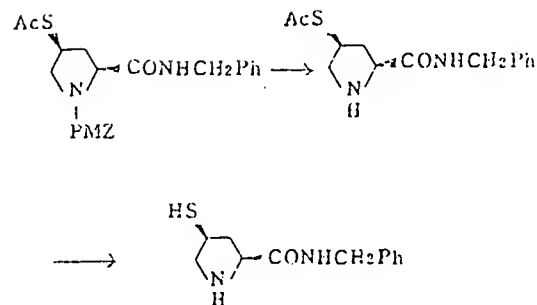
1122

NMR δ (CDCl_3) : 2.23 (2H, m),
3.78 (3H, s), 5.00 (2H, s),
6.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

b) 上記 a) で得たプロリン誘導体 (0.57 g) とベンジルアミン (0.215 g) を用い、参考例 2-1 と同様の方法によりトランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシー-L-ベンジルプロリンアミドを得た。

IR $_{\text{max}}^{\text{Nujol}} (\text{cm}^{-1})$: 3375, 3300, 1665, 1248, 1165, 1120, 1025

NMR δ (CDCl_3) : 2.76 (2H, s),
4.35 (4H, m), 4.96 (2H, s),
6.79 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.20 (5H, s)



a) (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-ベンジルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジン (177 mg) とアニソール (86 mg) をトリフロ酢酸 0.5 ml にとらし、室温で 30 分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈、置留水及び水で洗浄後、真空乾燥。常圧留去し、残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、(2S, 4S)-2-ベンジルカルバモイル-4-アセチルチオピロリジンを得た。

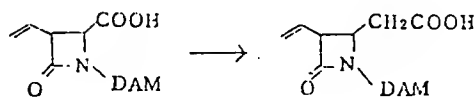
IR film_{max} (cm^{-1}): 3325, 1690, 1510,
1400, 1350, 1120,
950

NMR δ (CDCl_3): 2.28 (3H, s),
3.83 (2H, m),
4.42 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),

IR neat_{max} (cm^{-1}): ~3000, 1700, 1612,
1510, 1300, 1180, 1030,
820

NMR δ (CDCl_3): 2.85 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)
3.78 (6H, s), 5.80 (1H, s),
6.78 (4H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.08 (4H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

参考例 9 - 1



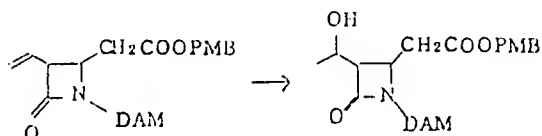
1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-8-エ
テニル-4-カルボキシメチル-2-アゼチ
ジノン(1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-
8-エテニル-4-カルボキシ-2-アゼチ
ジノンより特開昭58-222089号公報
に記載の方法と同様にして得た。

同様に攪拌後、酢酸エチルとエーテルで希釈し、
希塩酸、水で順次洗浄、芒硝乾燥、溶媒留去、
シリカゲルクロマトにより、1-(ジ-*p*-
アニシルメチル)-8-エテニル-4-*p*-
メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-
2-アゼチジノンを得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 1750, 1612, 1510,
1250, 1175, 1033

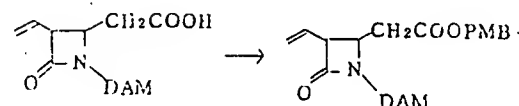
NMR δ (CDCl_3): 2.86 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
3.72 (6H, s), 3.75 (3H, s),
4.83 (2H, s), 5.78 (1H, s)

参考例 9 - 2



1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-8-エ
テニル-4-*p*-メトキシベンジルオキシカ

参考例 9 - 2



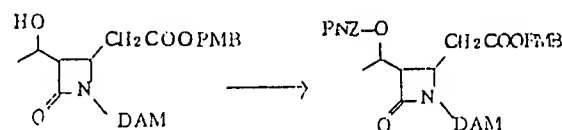
1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-8-エ
テニル-4-カルボキシメチル-2-アゼチ
ジノン(2.3g)を乾燥ジメチルホルムアミ
ド(50ml)にとかし、トリエチルアミン
(1.5ml)を加え、次に*p*-メトキシベンジ
ルクロリド(1.8g)を滴下し、70℃で8

ルボニルメチル-2-アゼチジノン(2.85
g)を、特開昭58-99463号公報記載
の方法と同様にして1-(ジ-*p*-アニシル
メチル)-8-(1-ヒドロキシエチル)-
4-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル
メチル-2-アゼチジノン(2.6g)を得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 3430, 1730, 1615,
1510, 1247, 1178, 1030,
820

NMR δ (CDCl_3): 1.28 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
2.42 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
3.77 (9H, s)
4.95 (2H, s), 5.78 (1H, s)

参考例 9 - 4



1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-8-(1-ヒドロキシエチル)-4-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(2.6 g)を乾燥塩化メチレン(15 ml)にとかし、4-ジメチルアミノピリジン(1.22 g)を加え、氷冷下、*p*-ニトロベンジルクロホーマート(1.8 g)の乾燥塩化メチレン(7 ml)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌後、塩化メチレンと水を加え、塩化メチレン層を1*N*-塩酸、水、5%重曹水、水で順次洗浄、芒硝乾燥、溶媒留去し、シリカゲルクロマトにより、1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-3-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(2.2 g)を得た。

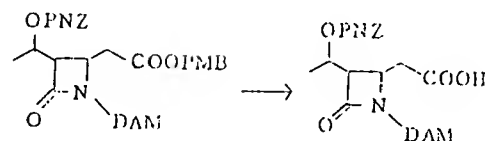
IR_{film} (cm⁻¹): 1755, 1610, 1510,

1350, 1245, 1175, 1030

NMR δ (CDCl₃): 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz),

2.40 (2H, d, J=6.5 Hz),
8.09 (1H, dd, J=2.5および6 Hz),
3.73 (6H, s), 2.77 (2H, s),
4.91 (2H, s), 5.18 (2H, s),
5.71 (1H, s)

参考例 9-5



1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-8-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-*p*-メトキシベンジルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン(2.2 g)を乾燥塩化メチレン(20 ml)にとかし、*m*-ジメトキシベンゼン(0.88 g)、トリフルオロ酢酸(2.5 ml)を加え、室温で4時間攪拌、溶媒留去し、油状の残物をシリ

カゲルクロマトに付し、1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-3-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-カルボキシメチル-2-アゼチジノン(1.75 g)を得た。

IR_{film} (cm⁻¹): ~3000, 1745, 1615,

1510, 1250, 1180, 1035

NMR δ (CDCl₃): 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz),

2.35 (2H, d, J=6.5 Hz),

3.10 (1H, m), 3.73 (6H, s),

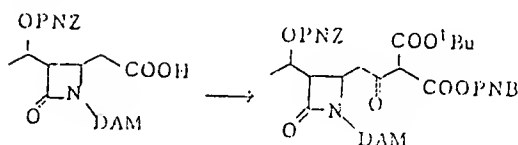
5.16 (2H, s), 5.75 (1H, s),

6.73 (4H, d, J=9 Hz),

7.46 (2H, d, J=9 Hz),

8.10 (2H, d, J=9 Hz)

参考例 9-6



1-(ジ-*p*-アニシルメチル)-3-(1-*p*-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-4-カルボキシメチル-2-アゼチジノン(0.8 g)を乾燥塩化メチレン(20 ml)に溶解し、これに*N*-メチルモルホリン(0.17 ml)を加える。次に-10℃以下に冷却し、クロルギ酸エチル(0.15 ml)を滴下し、20分攪拌した。

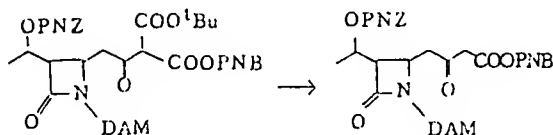
一方、1-ブチル-(*p*-ニトロベンジル)マロネート(0.81 g)を乾燥テトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、氷冷、窒素気流下に水素化ナトリウム(50%純度)(0.14 g)を加え、そのまま30分攪拌した。この溶液を先に調製した混合酸無水物の溶液に-10℃以下で滴下し、1時間攪拌。室温まで昇温し、反応液を減圧下に濃縮し、濃縮液を冷水および酢酸エチルで希釈し、1*N*-塩酸、水で洗浄し、芒硝乾燥。溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、1-(ジ-*p*-アニシルメチル)

—3—(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)—4—〔3-tert-ブトキシカルボニル—3—(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)—2-オキソプロピル〕—2-アゼチジノンを得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 1750, 1610, 1510, 1345, 1250

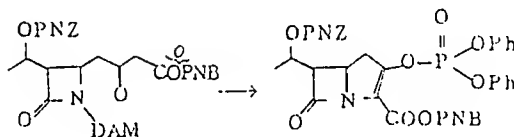
NMR δ (CDCl_3): 1.88 (9H, s), 3.75 (6H, s), 5.17 (4H, s), 5.77 (1H, br. s), 6.77 (4H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (4H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.15 (4H, d, $J=9\text{Hz}$)

参考例 9-7



2.61 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.27 (2H, s), 3.76 (6H, s), 5.77 (1H, s), 6.82 (4H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.20 (4H, d, $J=9\text{Hz}$)

参考例 9-8



1—(ジ-*p*-アニシルメチル)—3—(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)—4—〔3—(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)—3-オキソプロピル〕—2-アゼチジノンより特開昭58-222089号公報に記載の方法と同様にしてp-ニトロベンジル—5,6-トランス—

1—(ジ-*p*-アニシルメチル)—3—(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)—4—〔3-tert-ブトキシカルボニル—3—(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)—2-オキソプロピル〕—2-アゼチジノン (2.3g) を乾燥塩化メチレン (120 ml) に溶解し、トリフロロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を置留水、水で洗浄した後、真空乾燥し溶媒留去。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、1—(ジ-*p*-アニシルメチル)—3—(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)—4—〔3—(p-ニトロベンジルオキシカルボニル)—3-オキソプロピル〕—2-アゼチジノンを得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 1748, 1720 (sh), 1610, 1510, 1345, 1250

NMR δ (CDCl_3): 1.41 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),

8—(ジフェニルホスホリル)—6—(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)—1-アゼビシクロ〔3,2,0〕ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

IR film_{max} (cm^{-1}): 1780, 1745, 1585,

1517, 1480, 1345, 1295,

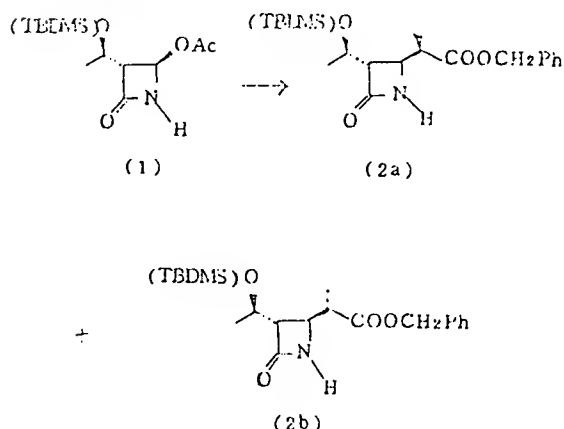
1255, 1180, 1158, 965

NMR δ (CDCl_3): 1.46 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.24 (2H, br. d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.40 (1H, dd, $J=3.0\text{Hz}$ 及び 8.5Hz), 5.24 (2H, s), 5.32 (2H, ABq, $J=13\text{Hz}$), 7.28 (10H, s), 7.58 (4H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

また(3R,4S)—1—(ジ-*p*-アニシルメチル)—3-エチル—4-カルボキ

シ-2-アセチジノン(比吸光度(α) $^{22}_D$ = +63.3° (c=0.12, CHCl₃))を用いることにより、(5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-8-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(8, 2, 0)-ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレートを得た。

参考例 10-1



エチル]-2-アセチジノンの配合物を得た。異性体の分離は1.5%イソプロパノール/n-ヘキサンで溶媒するローバラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって遊成され、油状物として(2a)および(2b)を得た。

異性体 (2a)

NMR δ (CDCl₃): 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.08 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.18 (3H, d, J=7.0 Hz), 3.91 (1H, dd, J=2.2および5.5 Hz), 4.17 (2H, q, J=6 Hz), 5.12 (2H, s), 7.35 (5H, s)

異性体 (2b)

IR film max (cm^{-1}): 1755, 1460, 1277, 1252, 1100, 885

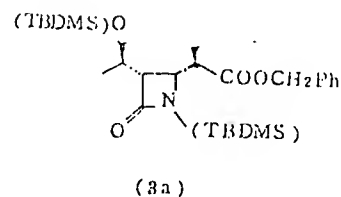
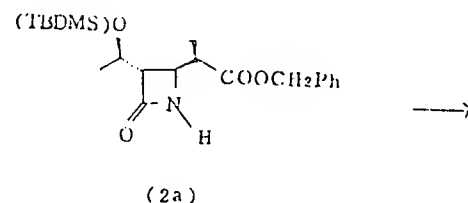
NMR δ (CDCl₃): 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.16 (3H, d, J=6.5 Hz),

活性化した亜鉛 1.33 g (20 mM) に乾燥テトラヒドロフラン 20 ml を加え、次に15%塩化ジエチルアルミニウムのn-ヘキサン溶液(8.8 ml)を氷冷、窒素気流下に加え、そこへ(3R, 4R)-4-アセトキシ-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アセチジノン(1) 1.49 g (5.2 mM) とベンジル- α -ブromoプロピオネート 3.73 g (15.3 mM) を乾燥テトラヒドロフラン 18.3 ml にとした溶液を30~40分間に滴下し、その後更に1時間攪拌。氷冷下、ピリジン 2.8 ml を、次に水 13.2 ml、酢酸エチル 26.5 ml をして1N-塩酸 18.2 ml を加え、セライト上で処理した。

溶液を水洗し、有機層を蒸留乾燥後、溶媒除去し、得られる油状の残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)]

1.19 (3H, d, J=7.0 Hz), 6.71 (1H, dd, J=2および1.6 Hz), 5.14 (2H, s), 7.35 (5H, s)

参考例 10-2



(128)

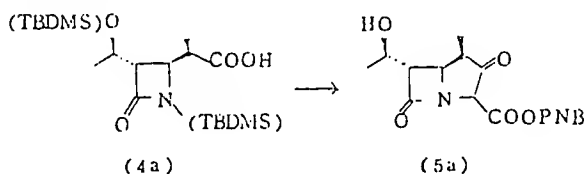
4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン(2a)(200mg)を乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)にとかし、トリエチルアミン(126mg)を加えた後、1-ブチルジメチルシリルクロリド(151mg)を加え、室温一夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水洗、芒硝乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(1-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(3a)を得た。

IR $\begin{matrix} \text{film} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm^{-1}): 1750, 1465, 1325, 1255, 835

液を減圧蒸縮し、4-(1-カルボキシ)エチル-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(1-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(4a)を得た。

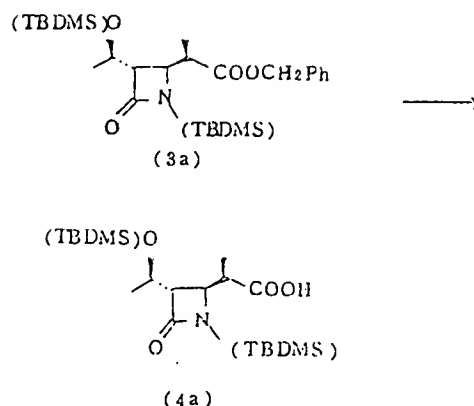
IR $\begin{matrix} \text{film} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm^{-1}): 1740, 1465, 1380, 1255, 1043, 837

参考例10-4



4-(1-カルボキシ)エチル-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(1-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(170mg)(4a)から、特開昭58-26887号公報第64~65頁に記載の方法により(4R, 5R, 6S, 8R)

参考例10-3

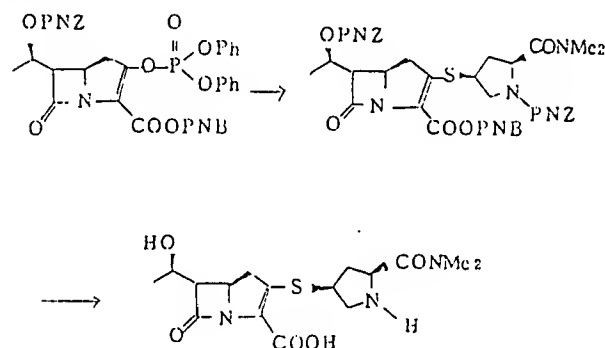


4-(1-ベンジルオキシカルボニル)エチル-3-[(R)-1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-1-(1-ブチルジメチルシリル)-2-アゼチジノン(184mg)をメタノール4mlにとかし、10%パラジウム-炭素(20mg)とともに常圧水素ガス下で2時間撹拌。触媒を除去し、溶

-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)-ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート(5a)を得た。

IR $\begin{matrix} \text{film} \\ \text{max} \end{matrix}$ (cm^{-1}): 3450(br), 1770(sh), 1750, 1605, 1520, 1350, 1217, 1180

実施例1-1



a) (5R, 6S, 8R) - p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(122 mg)を乾燥アセトニトリル(3 ml)にとかし、窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(31 mg)を加え、次いで(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカプトピロリジン(60 mg)を加え、そのまま1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニル

チオ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(95 mg)を得た。

IR $\text{film}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1745, 1705, 1650, 1605, 1516, 1342, 1257

NMR δ (CDCl₃) : 1.49 (3H, d, J=6Hz), 2.99 (3H, s), 3.11 (3H, s), 5.25 (4H, s), 5.23および5.46 (2H, ABq, J=14Hz), 7.53 (4H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (6H, d, J=8.5Hz)

$(\alpha)_D^{28} + 7.7^\circ$ (c=0.303, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシシカルボニル-2-ジ

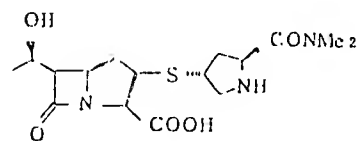
メチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(95 mg)をジオキサン(20 ml)に溶かしメルホリノプロパンスルホン緩衝液(pH=7.0, 1.0 ml)及び酸化白金(35 mg)を加え、3.5気圧の水蒸気下6.5時間水蒸気添加した。触媒を通過した後、減圧下ジオキサンを留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄し水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残渣をポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)に付すと水で溶出される部分から(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-(4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV $\text{H}_2\text{O}_{\text{max nm}}$: 297

IR $\text{KBr}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 1755, 1627, 1393, 1252, 1130

NMR δ (D₂O) : 1.25 (3H, d, J=6.4Hz), 1.81~1.96 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.14~3.20 (3H, m), 3.31~3.41 (2H, m), 3.62~3.72 (1H, m), 3.90~4.00 (1H, m), 4.14~4.26 (2H, m), 4.62 (1H, t, J=8.5Hz)

実施例 1-2

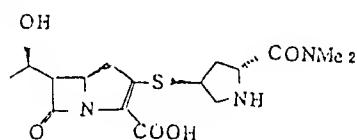


a) (5R, 6S, 8R) - p-ニトロベン
 ジル-8-(ジフェニルホスホリルオキシ)
 -6-(1-p-ニトロベンジルオキシカル
 ボニルオキシエチル)-1-アザビシク
 ロ〔3, 2, 0〕ヘプト-2-エン-7-
 オン-2-カルボキシレート(129 μ)
 と〔2S, 4R〕-1-p-ニトロベンジ
 ルオキシカルボニル-2-ジメチルアミン
 カルボニル-4-メルカプトピロリジン
 (67 μ)を用い実施例1-1(a)と同様の
 方法により(5R, 6S, 8R, 2'S,
 4'R)-p-ニトロベンジル-8-[4-
 (1-p-ニトロベンジルオキシカルボニ
 ル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロ
 リジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベン
 ジルオキシカルボニルオキシエチル)-
 1-アザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト-
 2-エン-7-オン-2-カルボキシレ
 ート(40 μ)を得た。

- (2-ジメチルアミンカルボニル)ピロ
 リジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエ
 チル)-1-アザビシクロ〔3, 2, 0〕
 ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボ
 ン酸を得た。

UV H_2O
 max nm : 297

実施例1-3



a) (5R, 6S, 8R) - p-ニトロベン
 ジル-8-(ジフェニルホスホリルオキシ)
 -6-(1-p-ニトロベンジルオキシカル
 ボニルオキシエチル)-1-アザビシク
 ロ〔3, 2, 0〕ヘプト-2-エン-7-
 オン-2-カルボキシレート(61 μ)と

IR film
 max (cm^{-1}) : 1775, 1745, 1705,
 1650, 1520, 1400,
 1345, 1260, 1130

NMR δ (CDCl₃) : 1.48(3H, d, J=6Hz),
 2.96(3H, s), 3.12(3H, s),
 5.22(4H, s), 7.44, 7.50および
 7.58(各々2H, d, J=8.5Hz),
 8.17(6H, d, J=6.5Hz)

(α)_D²⁷ +31.1° (c=0.193, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'R) - p-
 ニトロベンジル-8-[4-(1-p-
 ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジ
 メチルアミンカルボニル)ピロリジニルチ
 オ]-6-(1-p-ニトロベンジルオキ
 シカルボニルオキシエチル)-1-アザビ
 シクロ〔3, 2, 0〕ヘプト-2-エン-
 7-オン-2-カルボキシレート(40 μ)
 を実施例1-1(b)と同様の方法により(5
 R, 6S, 8R, 2'S, 4'R)-8-[4

(2R, 4S)-1-p-ニトロベンジル
 オキシカルボニル-2-ジメチルアミンカ
 ルボニル-4-メルカプトピロリジン
 (31 μ)を用い、実施例1-1(a)と同様
 の方法により(5R, 6S, 8R, 2'R,
 4'S)-1-p-ニトロベンジル-8-[4-
 (1-p-ニトロベンジルオキシカルボニ
 ル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロ
 リジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベン
 ジルオキシカルボニルオキシエチル)-
 1-アザビシクロ〔3, 2, 0〕ヘプト-
 2-エン-7-オン-2-カルボキシレ
 ート(37 μ)を得た。

IR film
 max (cm^{-1}) : 1775, 1745, 1705,
 1650, 1520, 1400,
 1345, 1260, 1130

NMR δ (CDCl₃) : 1.49(3H, d, J=6.5Hz),
 2.98(3H, s), 3.16(3H, s),
 5.27(4H, s), 5.19および5.47
 (2H, ABq, J=14Hz),

7.50, 7.55, 7.64 (各々 2H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (4H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (2H, d, J = 8.5 Hz)

$(\alpha)_D^{29} + 26.8^\circ$ (c = 0.243, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S) - p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(87%)を実施例1-1(b)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'S)-8-[4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

(1-p-ニトロベンジロキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(85%)を得た。

IR $\text{film}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 1775, 1745, 1705, 1650, 1520, 1440, 1342, 1260, 1120

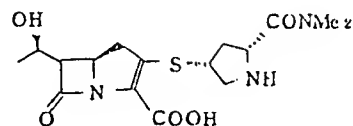
NMR δ (CDCl₃) : 1.49 (3H, d, J = 6.5 Hz), 2.98 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.25 (4H, s), 5.26 および 5.44 (2H, ABq, J = 14 Hz), 8.20 (6H, d, J = 8.5 Hz)

$(\alpha)_D^{29} + 23.3^\circ$ (c = 0.329, アセトン)

b) (5R, 6S, 8R, 2'R, 4'R) - p-ニトロベンジル-3-[4-(1-p-

UV $\text{H}_2\text{O}_{\text{max nm}}$: 297

実施例 1-4

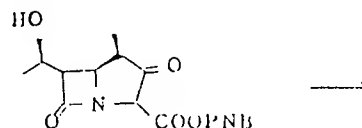


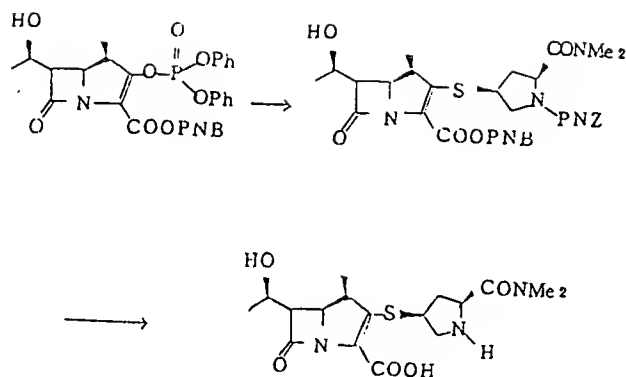
a) (5R, 6S, 8R) - p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(76%)と(2R, 4R)-1-p-ニトロベンジロキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカプトピロリジン(89%)を用い、実施例1-1(a)と同様の方法により(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'R) - p-ニトロベンジル-8-[4-

ニトロベンジロキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(85%)を、実施例1-1(b)と同様の方法によって(5R, 6S, 8R, 2'R, 4'R) - 3-[4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ]-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

UV $\text{H}_2\text{O}_{\text{max nm}}$: 297

実施例 2





a) (4R, 5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート (58 μ) を乾燥アセトニトリル (5 μ l) にとかし窒素気流中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン (57 μ) を、次いでジフェニルクロロホスフェート (48 μ) を加え、2.5時間攪拌した後

NMR δ (CDCl₃) : 1.30 (3H, d, J=7.0Hz),
1.35 (3H, d, J=6.5Hz),
2.99 (2H, s),
3.02 (3H, d, J=15Hz),
5.21 (2H, s), 5.20 および
5.43 (2H, ABq, J=14Hz),
7.51 (2H, d, J=8.5Hz),
7.64 (2H, d, J=8.5Hz),
8.20 (4H, d, J=8.5Hz)

b) (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート (25 μ) をテトラヒドロフラン (1.9 μ l) とエタノール (0.8 μ l) に溶かし、この溶液にモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH = 7.0, 1.9 μ l)

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル-4-メルカプトピロリジン (57 μ) を加え、そのまゝ1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒留去した。残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート (85 μ) を得た。

IR_{max}^{film} (cm⁻¹) : 1760, 1705, 1645,
1520, 1402, 1342, 1185,
1110

中で常圧の水素圧下1時間水素添加した後ろ過し水洗した10%パラジウム・カーボン (80 μ) を加え常圧の水素下8時間室温で水素添加した。触媒をろ過した後、減圧下テトラヒドロフランおよびエタノールを留去し、残液を酢酸エチルで洗浄し水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をボリマークロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと水で溶出される部分から (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-(4-(2-ジメチルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ[8.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸を得た。

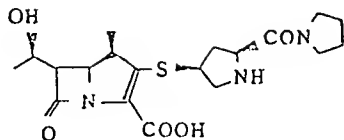
UV_{max}^{H₂O} nm : 296

NMR δ (D₂O) : 1.21 (3H, d, J=7.0Hz),
1.29 (3H, d, J=6.5Hz),
1.92 (1H, m),

2.99 (8H, s),

3.06 (8H, s)

実施例 8



a) (4R, 5R, 6S, 8R) - p-ニトロベンジル-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]ヘプト-3,7-ジオン-2-カルボキシレート (61 mg) を乾燥アセトニトリル (6 ml) にとかし密閉気瓶中、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン (72 mg)、次にジフェニルクロロホスフェート (55 mg) を加え、2.5 時間攪拌した後 (2 S,

1.34 (3H, d, J=6.5 Hz),

5.21 (2H, s), 5.20 および

5.44 (2H, ABq, J=14 Hz),

7.50 (2H, d, J=8.5 Hz),

7.64 (2H, d, J=8.5 Hz),

8.20 (4H, d, J=8.5 Hz)

b) (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)

-p-ニトロベンジル-3-[(1-p-ニトロベンジロキシカルボニル)-2-(1-ピロリジンカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート (50 mg) をテトラヒドロフラン (3.9 ml) とエタノール (0.6 ml) に溶かし、この溶液にモルホリノプロパンスルホン酸緩衝液 (pH = 7.0, 3.9 ml) 中で常圧の水素圧下 1 時間室温で水素添加した後ろ過水洗した 10% パラジウム-カーボン (60 mg) を加え、常圧の水素

4 S) - 1-p-ニトロベンジロキシカルボニル-2-(1-ピロリジンカルボニル)-4-メルカプトピロリジン (77 mg) を加え、そのまゝ 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、(4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - p-ニトロベンジル-3-(1-p-ニトロベンジロキシカルボニル)-2-(1-ピロリジンカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート (51 mg) を得た。

IR $\frac{\text{film}}{\text{max}}$ (cm^{-1}) : 1760, 1710, 1640, 1525, 1440, 1350, 1210, 1110

NMR δ (CDCl_3) : 1.30 (3H, d, J=7.0 Hz),

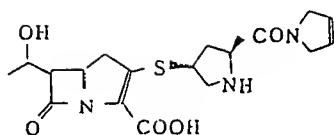
圧下 4.5 時間室温で水素添加した。溶媒をろ過した後、減圧下テトラヒドロフラン及びエタノールを留去し、残液を酢酸エチルで洗淨し水層を再度減圧下有機溶媒を留去し、残液をボリマクロマトグラフィー (CHP-20P) に付すと 2% テトラヒドロフラン水溶液で溶出される部分から (4R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 3-[(2-(1-ピロリジンカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ)-4-メチル-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アゼビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸]を得た。

UV $\frac{\text{H}_2\text{O}}{\text{max nm}}$: 297

NMR δ (D_2O) : 1.20 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.95 (6H, m), 3.46 (6H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.5 Hz, J=

1.2 Hz), 4.02 (1H, quintet, $J=6.5$ Hz)

実施例 4



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベンジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(172 mg)を乾燥アセトニトリル(2.3 ml)に溶かし、窒素気流中氷冷下にジイソプロピルエチルアミン(59 mg)の乾燥アセトニトリル(0.7 ml)の溶液を加え、次いで(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(3-ピロリニル-1-カル

ボニル-4-メルカプトピロリジン(94 mg)の乾燥アセトニトリル(1 ml)の溶液を加えそのまま15分間撹拌した。反応液をエーテルで希釈し、水洗後エーテル層の不溶物を塩化メチレンで溶かし、エーテル層とともに硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒留去した。残液をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(3-ピロリニル-1-カルボニル))ピロリジニルチオ)-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(182 mg)を得た。

IR CHCl_3 (cm^{-1}): 1780, 1745, 1708, 1660, 1623.

1606, 1520, 1342

NMR δ (CDCl₃): 1.49 (3H, d, $J=6.2$ Hz)

5.26 (4H, s),

8.18 (6H, d, $J=6.8$ Hz)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベンジル-3-{4-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-(3-ピロリニル-1-カルボニル))ピロリジニルチオ}-6-(1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボキシレート(182 mg)をテトラヒドロフラン(12.6 ml)-エタノール(2 ml)に溶かし、この溶液にモルホリンプロパンスルホン酸緩衝液(pH 7.0, 12.6 ml)中で常温、常圧の水蒸気下1時間水素添加した後、濾過し水洗した10%パラジウム-カーボン(219 mg)を加え、常圧の水蒸気下室

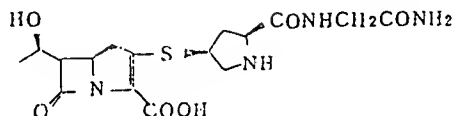
で7時間水素添加した。濾液を濾過した後、減圧下テトラヒドロフラン及びエタノールを留去し、残液を酢酸エチルで洗浄し、水層を再度減圧下有機溶媒留去し残液をボリマークロマトグラフィー(CHP-20 P)に付すと2%テトラヒドロフランで溶出される部分から(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-{4-(2-(3-ピロリニル-1-カルボニル)ピロリジニルチオ)-6-(1-ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ(3.2.0)ヘプト-2-エン-7-オン-2-カルボン酸}を得た。

UV H_2O λ_{max} nm: 298

IR KBr (cm^{-1}): 1755, 1640, 1595, 1450, 1380, 1245

NMR δ (D₂O) : 1.26 (3H, d, J=6.4 Hz),
 8.18 (1H, dd, J=2.1
 および9.0 Hz),
 8.77 (1H, dd, J=7.0
 および12.0 Hz),
 5.89 (2H, br, s)

実施例 5



a) (5R, 6S, 8R)-p-ニトロベン
 ジル-3-(ジフェニルホスホリルオキシ)
 -6-(1-p-ニトロベンジルオキシカ
 ルボニルオキシエチル)-1-アザビシク
 ロ(3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-

IR $\text{Nujol}_{\text{max}} (\text{cm}^{-1})$: 3445, 3300, 1790,
 1745, 1710, 1670,
 1635, 1510, 1345,
 1270

NMR δ (CDCl₃) : 1.50 (3H, d, J=6.5 Hz),
 5.23 (4H, s),
 7.50 (4H, d, J=8.5 Hz),
 8.21 (6H, d, J=8.5 Hz)
 m. p. 184 ~ 189 °C (分解)

b) (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-p
 -ニトロベンジル-3-(4-(1-p-
 ニトロベンジルオキシカルボニル-2-カ
 ルバモイルメチルアミンカルボニル)ピロ
 リジニルチオ)-6-(1-p-ニトロベ
 ンジルオキシカルボニルオキシエチル)-
 1-アザビシクロ(3, 2, 0)ヘプト-
 2-エン-7-オン-2-カルボキシレ
 ト(80%)をテトラヒドロフラン(3.1

オン-2-カルボキシレート(68%)と
 (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジ
 ルオキシカルボニル-2-カルバモイルメ
 チルアミンカルボニル-4-メルカプトピ
 ロリジン(33%)を実施例1-1(a)と同様
 の処理を行い、生じた結晶性の(5R, 6
 S, 8R, 2'S, 4'S)-p-ニトロベン
 ジル-3-(4-(1-p-ニトロベンジ
 ルオキシカルボニル-2-カルバモイルメ
 チルアミンカルボニル)ピロリジニルチオ)-
 6-(1-p-ニトロベンジルオキシカ
 ルボニルオキシエチル)-1-アザビシク
 ロ(3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-
 オン-2-カルボキシレート(61%)を
 析出によって得た。

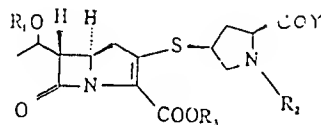
c) ジメチルホルムアミド(1ml)に溶
 かし、この溶液にメタノール/プロパンスル
 ホン酸緩衝液(pH 7.0, 3.1ml)中で常
 温、常圧の水素圧下1時間水素添加した後
 析出し、水洗した10%パラジウム-カー
 ボン(37%)を加え、常圧の水素圧下5
 時間室温で水素添加した。
 析出物を析出した後、減圧下テトラヒドロフ
 ランを留去し、残液を塩化メチレンで洗浄
 し水層を減圧下有機溶媒を留去し、残液を
 ポリマークロマトグラフィー(CHP-
 20P)に付すと水で溶出される部分から
 (5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-(
 4-(2-カルバモイルメチルアミンカ
 ルボニル)ピロリジニルチオ)-6-(1-
 ヒドロキシエチル)-1-アザビシクロ
 (3, 2, 0)ヘプト-2-エン-7-オ
 ン-2-カルボン酸を得た。

UV H_2O
 λ_{max} nm : 300

IR KBr (cm^{-1}) : 1745, 1665, 1590,
 1390, 1220, 1180,
 1040

NMR δ (D_2O) : 1.26 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
 1.86 (1H, m),
 3.20 (2H, dd, $J=7.5$ および
 14.7 Hz), 3.38 (1H, dd,
 $J=3.0$ および 6.7 Hz),
 4.02 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)

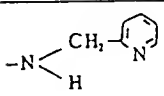
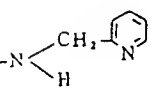
対応するメルカプタン誘導体より以下の化
 合物を得た。

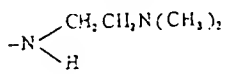
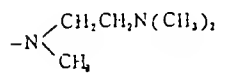
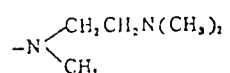


| 実施例% | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y' | 物 性 |
|------|----------------|----------------|----------------|----|--|
| | PNZ | PNZ | PNB | | IR Nujol (cm^{-1}): 3420, 1785, 1742, 1710, 1677, 1510, 1342, 1255 m. p. 138-142°C $(\alpha)_D^{20} +44.4^\circ$ ($c=0.105$, DMF) UV H_2O λ_{max} nm: 297 IR KBr (cm^{-1}): 1752, 1687, 1595, 1385 NMR δ (D_2O): 1.24 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.0-2.15 (1H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 3.17 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.32-3.42 (2H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.98 (1H, quintet, $J=7\text{Hz}$), 4.13-4.22 (1H, m), 4.41 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$) $(\alpha)_D^{20} -25^\circ$ ($c=0.05$, H_2O) |
| 6 | H | H | H | | |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|---|
| 7 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1775, 1745, 1700, 1665 (sh), 1515, 1845, 1257 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$ | NMR δ(CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.73 (3H, s), 3.21 (2H, d, J=9 Hz), 5.25 (4H, s), 5.25 and 5.78 (2H, ABq, J=14 Hz), 7.50, 7.54 および 7.62 (各々 2H, d, J=8.5 Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5 Hz) |
| | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1770, 1740, 1700, 1510, 1340, 1255 |
| 8 | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{H} \end{array}$ | NMR δ(CDCl ₃): 1.08 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.11 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.48 (3H, d, J=6 Hz), 2.18 (2H, br. d, J=9 Hz), 5.25 (4H, s), 5.26 and 5.44 (2H, ABq, J=14 Hz), 7.50, 7.54 および 7.62 (各々 2H, J=9 Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5 Hz) |
| | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{H} \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 297 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1770, 1740, 1700, 1510, 1340, 1255 |
| 9 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 3275, 1782, 1740, 1700, 1650, 1515, 1340, 1260 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$ | NMR δ(CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), 3.18 (2H, br. d, J=9 Hz), 5.24 (4H, s), 5.25 and 5.45 (2H, ABq, J=14 Hz), 7.50, 7.53 および 7.62 (各々 2H, d, J=8.5 Hz), 8.19 (6H, d, J=8.5 Hz) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$ | NMR δ(D ₂ O): 1.0 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.23 (3H, d, J=7 Hz) |
| 9 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 298 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$ | NMR δ(D ₂ O): 1.27 (3H, d, J=7 Hz), 5.68 (3H, m) |
| | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 298 |

| 実施例 No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|--------|----------------|----------------|----------------|--|--|
| 10 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1710, 1650, 1525, 1440, 1350, 1262 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ | NMR δ (CDCl ₃): 1.06 (3H, t, J=7Hz), 1.27 (8H, t, J=7Hz), 1.49 (3H, d, J=6Hz), 5.24 (4H, s), 5.25 および 5.46 (2H, ABq, J=14Hz), 7.46, 7.50 および 7.63 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz) |
| | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1746, 1708, 1656, 1610, 1525, 1350, 1260 |
| 11 | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ | NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6Hz), 5.27 (4H, s), 8.20 (6H, d, J=9Hz) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 297 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ | IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1755, 1685, 1590, 1370, 1240 |
| 12 | PNZ | H | PNB | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{H} \end{matrix}$ | NMR δ (CDCl ₃): 0.88 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26 (3H, d, J=6.4Hz), 1.91 (1H, m), 2.94 および 3.02 (3H, s) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{H} \end{matrix}$ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 297 |
| | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1770, 1735, 1640, 1510, 1340, 1250 |
| 13 | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 4.42 (2H, d, J=7.0Hz), 5.25 (4H, s), 5.27 and 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.27 (5H, s), 7.54, 7.62, 8.21 および 8.22 (各々 2H, d, J=8.5Hz) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 297 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1715, 1660, 1525, 1442, 1350, 1265, 1122 |
| 18 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 2.92 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=5Hz), 5.25 (4H, s), 8.19 (6H, d, J=9Hz) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 297 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{Ph} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ | |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 14 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _ν _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1790, 1745, 1714, 1652, 1605, 1520, 1347 m. p. 179-182℃ (分解) UV _λ _{max} ^{H₂O} nm: 299, 266, 260 IR _ν _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1745, 1590, 1490, 1210, 1090, 910 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 1.99 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J=2.7, 6.0Hz), 3.58 (1H, dd, J=7.0, 12.0Hz), 3.86 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=4.4Hz), 7.82 (1H, dt, J=1.8 および 7.7Hz), 8.42 (1H, m) |
| | H | H | H |  | |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 15 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1775, 1745, 1700, 1660 (sh), 1515, 1345, 1260 NMR δ (CDCl ₃): 1.47 (3H, d, J=6.5Hz), 2.24 (8H, s), 2.27 (8H, s), 5.25 (4H, s), 7.49, 7.58 および 7.62 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz) UV _λ _{max} ^{H₂O} nm: 297 IR _ν _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1770, 1745, 1700, 1650, 1512, 1342, 1257 NMR δ (CDCl ₃): 1.49 (3H, d, J=6.0Hz), 2.24 (3H, s), 2.30 (6H, s), 5.25 (4H, s), 5.27 および 5.45 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.54 (4H, d, J=8.5Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz) |
| 16 | PNZ | PNZ | PNB |  | |
| | H | H | H |  | UV _λ _{max} ^{H₂O} nm: 298 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 17 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 3250, 1770, 1740, 1695, 1510, 1340, 1250 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6Hz), 5.25 (4H, s), 5.18 および 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.49, 7.53 および 7.61 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (6H, d, J=8.5Hz) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{H} \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 298 |
| | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 3400, 1778, 1745, 1700, 1650, 1520, 1345, 1260, 1120 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 3.00 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.25 and 5.45 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.49, 7.51 および 7.63 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (4H, d, J=8.5Hz), 8.21 (2H, d, J=8.5Hz) |
| 18 | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 297 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|--|
| 19 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{H}_2\text{COOPNB} \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1770, 1730, 1695, 1650, 1600, 1505, 1340 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 5.25 (4H, s), 7.62 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (6H, d, J=8.6Hz) |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \\ \text{H} \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 297 |
| | PNZ | PNZ | PNZ | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CONHCH}_3 \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1795, 1747, 1712, 1640, 1608, 1517, 1350, 1275 m.p. 167-169°C (分解) |
| 20 | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CON:CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 300 |
| | H | H | H | $\text{-N} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CON:CH}_3 \\ \text{H} \end{array}$ | IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1752, 1650, 1590, 1388, 1255, 1150 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 2.71 (3H, s), 2.93 (1H, q, J=7.4Hz), 3.88 (2H, s) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|---|
| 21 | PNZ | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2)_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | IR _ν ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1800, 1750, 1707, 1675, 1650, 1610, 1520, 1350, 1280 m. p. 196-199℃(分解) |
| | H | H | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2)_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | UV _λ ^{H₂O} nm: 299 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1640, 1590, 1380, 1250, 1145 NMRδ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 2.92 (8H, s), 3.03 (3H, s), 3.19 (2H, dd, J=6.3 Hz, 9.2Hz), 3.51 (1H, dd, J=7.4 Hz, 12 Hz), 4.12 (2H, s) |
| 22 | PNZ | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCONH}_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | IR _ν ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1795, 1750, 1700, 1680, 1655, 1610, 1525, 1350 m. p. 168-170℃(分解) |
| | H | H | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCONH}_2 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1745, 1665, 1590, 1390, 1180, 1037 UV _λ ^{H₂O} nm: 300 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|---|
| 23 | PNZ | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH-CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | IR _ν ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1790, 1752, 1710, 1650, 1610, 1525, 1350 m. p. 96-101℃ |
| | H | H | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH-CONHCH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$ | UV _λ ^{H₂O} nm: 301 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1650, 1590, 1385, 1170, 1040 NMRδ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 1.36 (3H, d, J=8.1Hz), 2.71 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J=6.6 Hz, 9.0Hz), 3.98 (1H, t, J=8.0Hz) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 24 | PNZ | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} < \text{CH}-\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{neat}} (\text{cm}^{-1}) : 1780, 1745, 1705, 1640, 1605, 1520, 1346$ $\text{m.p. } 172-175^\circ\text{C}$ $\text{NMR } \delta (\text{D}_6-\text{DMF}-d_5) : 1.12 (3\text{H, d, } J=7\text{Hz}), 1.34 (3\text{H, d, } J=6.4\text{Hz}), 2.79 (3\text{H, s}), 2.94 (3\text{H, s}), 5.30 (2\text{H, s}), 8.20 (6\text{H, d, } J=8.8\text{Hz})$ |
| | H | H | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} < \text{CH}-\text{CON}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{H} \end{array}$ | $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O nm}} : 300$ $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) : 1755, 1630, 1590, 1390, 1250, 1120$ $\text{NMR } \delta (\text{D}_2\text{O}) : 1.26 (3\text{H, d, } J=6.3\text{Hz}), 1.31 (3\text{H, d, } J=6.9\text{Hz}), 2.92 (3\text{H, s}), 8.13 (3\text{H, s})$ |

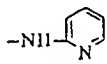
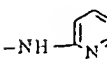
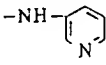
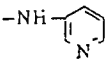


| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 25 | PNZ | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ -\text{N} < \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1}) : 1783, 1746, 1705, 1680, 1608, 1524, 1345$ $\text{NMR } \delta (\text{CDCl}_3) : 1.48 (3\text{H, d, } J=6.4\text{Hz}), 3.19 (3\text{H, s}), 5.17 (2\text{H, s}), 5.24 (2\text{H, s}), 8.19 (6\text{H, d, } J=8.6\text{Hz})$ |
| | H | H | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CONH}_2 \\ \\ -\text{N} < \text{CH}_3 \end{array}$ | $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O nm}} : 300$ $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1}) : 1750, 1654, 1590, 1395, 1250, 1060$ $\text{NMR } \delta (\text{D}_2\text{O}) : 1.26 (3\text{H, d, } J=6.3\text{Hz}), 2.95 (3\text{H, s}), 3.21 (2\text{H, dd, } J=2.2 \text{ および } 9.0\text{Hz}), 3.38 (1\text{H, dd, } J=2.2 \text{ および } 5.5\text{Hz})$ |



| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 26 | PNZ | PNZ | PNB | $-N \begin{cases} CH_2CONHCH_3 \\ CH_3 \end{cases}$ | $IR_{\nu_{max}}^{CHCl_3} (cm^{-1}) : 1778, 1743, 1685, 1660, 1605, 1520, 1340$ $NMR \delta (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, J=6.2Hz), 2.72 (3H, d, J=5Hz), 3.19 (4H, s), 5.22 (2H, s), 5.25 (2H, s), 8.22 (6H, d, J=8.8Hz)$ |
| | H | H | H | $-N \begin{cases} CH_2CONHCH_3 \\ CH_3 \end{cases}$ | $UV_{\lambda_{max}}^{H_2O} nm : 300$ $IR_{\nu_{max}}^{KBr} (cm^{-1}) : 1750, 1640, 1585, 1382, 1250, 1125$ $NMR \delta (D_2O) : 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 2.73 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.39 (1H, q, J=2.6Hz)$ |



| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|--|
| 27 | PNZ | PNZ | PNB | $-N \begin{cases} CH_2CON(CH_3)_2 \\ CH_3 \end{cases}$ | $IR_{\nu_{max}}^{neat} (cm^{-1}) : 1778, 1745, 1705, 1650, 1605, 1520, 1345$ $NMR \delta (CDCl_3) : 1.49 (3H, d, J=6.2Hz), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10, 3.15 (3H, s), 5.25 (4H, s), 8.21 (6H, d, J=8.4Hz)$ |
| | H | H | H | $-N \begin{cases} CH_2CON(CH_3)_2 \\ CH_3 \end{cases}$ | $UV_{\lambda_{max}}^{H_2O} nm : 297$ $IR_{\nu_{max}}^{KBr} (cm^{-1}) : 1760, 1650, 1500, 1380, 1240, 1130$ |



| 実施例 46 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|--------|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 28 | PNZ | PNZ | PNB | | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1778, 1750, 1705, 1650, 1518, 1430, 1345, 1258 |
| | H | H | H | | NMR δ (CDC ₃): 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.25 (3H, s), 2.81 (4H, s), 5.25 (4H, s), 5.21 (2H, ABq, J=13.5 Hz), 7.58 (4H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5 Hz) |
| | PNZ | PNZ | PNB | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 298 |
| 29 | PNZ | PNZ | PNB | | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1710, 1655, 1520, 1350, 1255, 1115 |
| | H | H | H | | NMR δ (CDC ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5 Hz), 3.58 (3H, s), 5.25 (4H, s), 5.26 (2H, ABq, J=14 Hz), 7.53 (4H, d, J=9 Hz), 7.62 (2H, d, J=9 Hz), 8.19 (6H, d, J=9 Hz) |
| | PNZ | PNZ | PNB | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 298 |

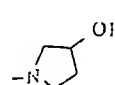
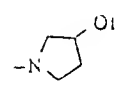
| 実施例 46 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|--------|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 30 | PNZ | PNZ | PNZ | | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1740, 1705, 1655, 1610, 1520, 1345 |
| | H | H | H | | NMR δ (CDCl ₃): 1.47 (3H, d, J=6 Hz), 5.22 (4H, s), 8.13 (3H, d, J=8 Hz) |
| | PNZ | PNZ | PNB | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 298 |
| 81 | PNZ | PNZ | PNB | | IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1750, 1625, 1595, 1390, 1248, 1090 |
| | H | H | H | | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1740, 1700, 1590, 1520, 1340, 1255 |
| | PNZ | PNZ | PNB | | NMR δ (CDC ₃): 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), 5.26 (4H, s), 5.35 (2H, ABq, J=14.5 Hz), 7.46 (2H, d, J=5.5 Hz), 8.48 (2H, d, J=5.5 Hz) |
| | H | H | H | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 245, 300 |
| | PNZ | PNZ | PNB | | IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1745, 1690, 1590, 1507, 1383, 1285 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1785, 1745, 1705, 1605, 1520, 1350 m. p. 181-183°C (分解) |
| 32 | H | H | H |  | UV _{max} ^{H₂O} nm: 296, 276, 231 IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1690, 1595, 1485, 1385, 1240, 1090 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.8Hz), 1.95 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=4.0 および 9.0Hz), 3.37 (1H, dd, J=2.6 および 6.1Hz), 3.32 (1H, dd, J=1.3 および 5.0Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2Hz) |
| 33 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _{max} ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1790, 1745, 1705, 1670, 1605, 1515, 1345 m. p. 189-191°C (分解) |
| | H | H | H |  | UV _{max} ^{H₂O} nm: 298, 286, 237 IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1680, 1590, 1480, 1390, 1245, 1090 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (2H, d, J=6.8Hz), 1.96 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J=4.0 および 9.0Hz), 3.37 (1H, dd, J=2.6 および 6.1Hz), 3.32 (1H, dd, J=1.3 および 4.9Hz), 8.60 (1H, d, J=2.2Hz) |
| 34 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1775, 1750, 1705, 1640, 1520, 1345, 1255, 1110 NMR δ (CDCl ₃): 1.46 (8H, d, J=6.5Hz), 5.24 (4H, s), 5.23 および 5.44 (2H, ABq, J=14Hz), 8.19 (6H, d, J=8.5Hz) |
| | H | H | H |  | UV _{max} ^{H₂O} nm: 297 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 85 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1782, 1750, 1710, 1660, 1522, 1445, 1355, 1270, 1140 NMRδ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.1Hz), 5.26 (4H, s), 5.18 および 5.42 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5Hz), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, d, J=2.5Hz), 8.19 (6H, d, J=8.5Hz) |
| | H | H | H |  | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 298 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1755, 1630, 1600, 1440, 1382, 1240 NMRδ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 2.34 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J=3.4 および 5.5Hz), 3.84 (1H, m) |

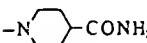
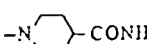
| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 36 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1740 (sh), 1710, 1605, 1520, 1340 NMRδ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.4Hz), 5.25 (4H, s), 6.82 (2H, d, J=2.1Hz), 8.16 (6H, d, J=8.8Hz) |
| | H | H | H |  | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 297, 241 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1750, 1720, 1590, 1470, 1390, 1280 NMRδ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.2Hz), 2.12 (2H, m), 6.44 (2H, t, J=2.2Hz), 7.89 (2H, t, J=2.2Hz) |

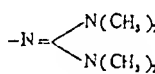
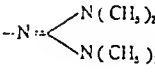
| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 | 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|---|
| 87 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _{max} CHCl_3 (cm^{-1}): 1780, 1750, 1700, 1650 (sh), 1610, 1525, 1350 | |
| | H | H | H |  | NMR δ (CDCl_3): 1.47 (3H, d, J=6Hz), 5.22 (4H, s), 8.12 (6H, d, J=8.5Hz) UV λ_{max} H_2O nm: 298 IR _{max} KBr (cm^{-1}): 1750, 1650, 1600, 1440, 1395 | |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 | 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|---|
| 36 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _{max} CHCl_3 (cm^{-1}): 1783, 1750, 1715, 1660, 1615, 1580, 1350 | |
| | H | H | H |  | NMR δ (CDCl_3): 1.46 (3H, d, J=5.9Hz), 5.25 (4H, s), 8.15 (6H, d, J=8.6Hz) UV λ_{max} H_2O nm: 298 IR _{max} KBr (cm^{-1}): 1750, 1630, 1590, 1460, 1380, 1240, 1090 NMR δ (D_2O): 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 3.19 (1H, dd, J=2.9 Hz, 9.2Hz), 3.39 (1H, dd, J=2.6 Hz, 6.0Hz) | |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 39 | PNZ | PNZ | PNZ | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1740, 1708, 1640, 1605, 1520, 1345 NMR δ (CDCl ₃): 1.50 (3H, d, J=6.2Hz), 5.28 (4H, s), 8.19 (6H, d, J=8.1Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 297 |
| | H | H | H | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1760, 1635, 1600, 1450, 1380 NMR δ (D ₂ O): 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 3.19 (1H, dd, J=2.9 Hz, 9.1Hz), 3.99 (1H, dd, J=2.7 Hz, 6.0Hz), 8.55 (2H, d, J=4.0Hz), 3.69 (1H, dd, J=2.0 Hz, 4.3Hz) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 40 | PNZ | PNZ | PNB | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1750, 1705, 1635, 1605, 1520, 1345 NMR δ (CDCl ₃): 1.49 (8H, d, J=6.4Hz), 5.26 (4H, s), 8.20 (6H, d, J=8.5Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298 |
| | H | H | H | | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1755, 1625, 1440, 1380, 1240 NMR δ (D ₂ O): 1.23 (3H, d, J=6.5Hz), 1.25 (8H, d, J=6Hz), 1.31 (3H, d, J=7Hz) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 41 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1785, 1746, 1705, 1657, 1610, 1525, 1345 NMR $\delta (\text{CDCl}_3)$: 1.47 (3H, d, J=6.2Hz), 5.25 (4H, s), 8.16 (6H, d, J=8.6Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 298 |
| | H | H | H |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1750, 1655 (sh), 1635, 1610 (sh), 1380, 1220 NMR $\delta (\text{D}_2\text{O})$: 1.26 (8H, d, J=6.3Hz) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 42 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} (\text{cm}^{-1})$: 1780, 1745, 1702, 1603, 1520, 1345 NMR $\delta (\text{CDCl}_3)$: 1.48 (3H, d, J=6Hz), 2.85 (6H, s), 2.93 (6H, s), 5.26 (4H, s) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 299, 229 |
| | H | H | H |  | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 1750, 1690, 1590, 1420, 1285, 1130 NMR $\delta (\text{D}_2\text{O})$: 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 1.91 (1H, m), 2.60 (1H, m), 3.08 (6H, s), 3.16 (6H, s), 3.40 (1H, d d, J=2.7 Hz or 6.0Hz), 4.37 (1H, d d, J=6.0 Hz or 9.5Hz) |

| 實施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|---|
| 48 | PNZ | PNZ | PNB | $\text{-N}=\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ | IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1780, 1740, 1705, 1605, 1528, 1345 NMR δ (CDCl ₃): 1.47 (8H, d, J=6.8 Hz), 5.25 (4H, s) UV _{max} ^{H₂O} nm: 207; 299 |
| | H | H | H | $\text{-N}=\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ | IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1640, 1590, 1545, 1385, 1040 NMR δ (D ₂ O): 1.25 (8H, d, J=6.6 Hz), 1.85 (1H, m) |



| 實施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------------|---|
| 44 | PNZ | PNZ | PNB | -OPNB | IR _{max} ^{neat} (cm ⁻¹): 1775 (sh), 1750, 1710, 1520, 1350, 1265 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (8H, d, J=6.5 Hz), 4.70 (1H, dd, J=6.5 Hz, 8.5 Hz), 5.25 (4H, s), 5.46 (1H, d, J=14 Hz), 7.58 (4H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (4H, d, J=6.5 Hz), 8.18 (4H, d, J=8.5 Hz), 8.21 (4H, d, J=8.5 Hz) |
| | H | H | H | -OH | UV _{max} ^{H₂O} nm: 294 |
| 45 | PNZ | PNZ | PNB | -OCH ₃ | IR _{max} ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1787, 1758, 1716, 1614, 1530, 1421, 1410, 1355, 1268, 1138, 1116 NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (8H, d, J=6 Hz), 1.83-2.42 (1H, m), 2.50-3.02 (1H, m), 3.17-4.59 (8H, m), 3.70-3.88 (8H, s), 5.02-5.28 (2H, m), 5.27 (4H, s), 5.47 (1H, d, J=14 Hz), 7.58 (4H, d, J=9 Hz), 7.68 (2H, d, J=9 Hz), 8.21 (6H, d, J=9 Hz) |
| | H | H | H | -OCH ₃ | UV _{max} ^{H₂O} nm: 300 IR _{max} ^{KBr} (cm ⁻¹): 1735, 1595, 1488, 1388, 1245, 1090 |



| 实施例 No. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|---------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---|
| 46 | PNZ | PNZ | PNE | -NHNH ₂ | IR _ν ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1782, 1750, 1705, 1620, 1520, 1350 m. p. 184-187°C (分解) |
| | H | H | H | -NHNH ₂ | UV _λ ^{H₂O} nm: 299 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1720, 1590, 1390, 1245, 1120 |
| | PNZ | PNZ | PNB | -NHN(CH ₃) ₂ | IR _ν ^{Nujol} (cm ⁻¹): 1785, 1750, 1715, 1668, 1608, 1520, 1345 m. p. 187-189°C (分解) |
| 47 | H | H | H | -NHN(CH ₃) ₂ | UV _λ ^{H₂O} nm: 300 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1750, 1690, 1595, 1390, 1175, 1020 |
| | | | | | NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.60 (6H, s), 3.18 (1H, dd, J=6.0 Hz), 3.39 (1H, dd, J=2.6 Hz) |

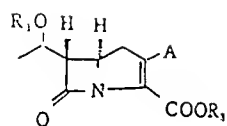
| 实施例 No. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|---------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|---|
| 48 | PNZ | PNZ | PNB | -OC ₂ H ₅ | IR _ν ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 1784, 1750, 1714, 1608, 1524, 1432, 1404, 1378, 1348, 1265, 1197, 1132, 1112 NMR δ (CDCl ₃): 1.13-1.36 (3H, m), 1.48 (3H, d, J=6 Hz), 1.83-2.36 (1H, m), 2.56-3.06 (1H, m), 3.19-4.59 (1H, m), 4.89-5.36 (2H, m), 5.27 (4H, s), 5.47 (1H, d, J=14 Hz), 7.54 (4H, d, J=8.5 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.20 (6H, d, J=8.5 Hz) |
| | H | H | H | -OC ₂ H ₅ | UV _λ ^{H₂O} nm: 298 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1743, 1597, 1380, 1240, 1130 |
| | | | | | NMR δ (D ₂ O): 1.25 (3H, d, J=6 Hz), 1.27 (3H, t, J=7 Hz), 2.29 (1H, m), 4.29 (2H, q, J=7 Hz) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|
| 49 | PNZ | PNZ | PNB | -NHOPNB | IR _ν ^{Nujol} _{max} (cm ⁻¹): 1790, 1750, 1715, 1670, 1602, 1515, 1340 m. p. 149-152℃ (分解) |
| | H | H | H | -NHOH | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 300 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1750, 1680, 1600, 1400, 1120 |
| 50 | PNZ | PNZ | PNB | -NHOC ₂ H ₅ | IR _ν ^{Nujol} _{max} (cm ⁻¹): 1787, 1745, 1710, 1665, 1605, 1520, 1345 m. p. 188-189.5℃ (分解) |
| | H | H | H | -NHOC ₂ H ₅ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 299 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1745, 1680, 1600, 1440, 1390, 1245, 1050 NMR δ (D ₂ O): 3.70 (3H, s) |

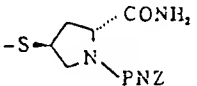
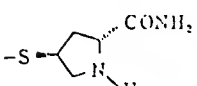
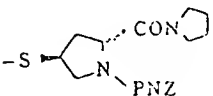
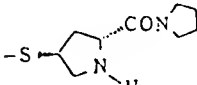
| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 51 | PNZ | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$ | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1773, 1743, 1706, 1663, 1605, 1523, 1345, 1255 NMR δ (CDCl ₃): 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), 5.23 (2H, s), 5.26 (2H, s), 8.19 (6H, d, J=8.8Hz) |
| | H | H | H | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_3 \\ \searrow \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 298 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1763, 1660, 1590, 1380, 1240, 1060 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.6Hz), 2.50 (8H, s), 2.52 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=4.3Hz) |

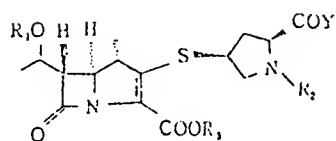
| 実施例名 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|------|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 52 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1750, 1710, 1605, 1525, 1550, 1260 |
| | H | H | H |  | NMRδ (CDCl ₃): 1.49 (3H, d, J=6.4Hz), 5.25 (4H, s), 5.36 (2H, ABq, J=18.6Hz), 7.58 (4H, d, J=8.8Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (6H, d, J=8.8Hz) UVλ ^{H₂O} _{max} nm: 300 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1735, 1595, 1396, 1255, 1215, 1043 |

| 実施例名 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|------|----------------|----------------|----------------|---|---|
| 53 | PNZ | PNZ | PNB |  | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1780, 1745, 1705, 1645, 1520, 1440, 1350, 1262 |
| | H | H | H |  | NMRδ (CDCl ₃): 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), 5.26 (4H, s), 5.24 (2H, ABq, J=14Hz), 5.43 (2H, ABq, J=14Hz), 7.44 (2H, d, J=9Hz), 7.48 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 8.19 (6H, d, J=9Hz) UVλ ^{H₂O} _{max} nm: 298 NMRδ (D ₂ O): 1.27 (3H, d, J=6Hz), 1.88 (4H, t, J=7Hz), 1.94-2.09 (1H, m), 2.42 (4H, t, J=7Hz), 2.77-2.92 (1H, m), 3.11-3.42 (5H, m), 3.81-3.99 (1H, m), 4.14-4.29 (2H, m) |



| 実施例 | R ₁ | R ₂ | A | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|---|---|
| 54 | PNZ | PNZ | | $IR \nu_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 1775, 1745, 1700, 1520, 1345, 1260, 1180$ $NMR \delta (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, J=6.1Hz), 3.22 (2H, br, d, J=9.0Hz), 5.26 (4H, s), 5.25 (2H, ABq, J=14Hz), 7.50, 7.54 (各々 2H, d, J=9.0Hz), 8.18 (4H, d, J=9.0Hz), 8.21 (2H, d, J=9.0Hz)$ $(\alpha)_D^{29} +3.73^\circ (c=0.244, \text{アセトン})$ $UV \lambda_{max}^{H_2O} nm : 298$ |
| | H | H | | |
| 55 | PNZ | PNZ | | $IR \nu_{max}^{neat} (cm^{-1}) : 1780, 1745, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350, 1260, 1120$ $NMR \delta (CDCl_3) : 1.48 (3H, d, J=6Hz), 3.19 (2H, d, J=9Hz), 3.44 (1H, dd, J=2.5, 7.5Hz), 5.25 (4H, s), 5.23 (2H, ABq, J=14Hz), 7.47, 7.52 (各々 2H, d, J=8.5Hz), 8.16 (4H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz)$ $(\alpha)_D^{32} +5.76^\circ (c=0.279, \text{アセトン})$ $UV \lambda_{max}^{H_2O} nm : 297$ |
| | H | H | | |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | A | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|---|--|
| 56 | | | | IR _ν ^{neat} _{max} (cm ⁻¹): 1775, 1750, 1700, 1520, 1345, 1260, 1180 |
| | PNZ | PNB |  | NMR δ (CDCl ₃): 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 3.26 (2H, br d, J=9.0Hz), 5.26 (4H, s), 5.18 (2H, ABq, J=14Hz), 7.49, 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 8.17 (4H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz) |
| | H | H |  | (α) _D ²⁵ +4.37° (c=0.3%, アセトン) |
| | PNZ | PNB |  | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 297 |
| 57 | | | | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1750, 1705, 1645, 1610, 1525, 1440, 1350, 1265 |
| | H | H |  | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 287 |





| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|------------------|---|
| 58 | | | | | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1775, 1700, 1607, 1520, 1395, 1345, 1105 |
| | H | PNZ | PNB | -NH ₂ | NMR δ (CDCl ₃): 1.36 (3H, d, J=6.0Hz), 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 5.24 (2H, s), 5.35 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.22 (4H, d, J=8.8Hz) |
| | H | H | H | -NH ₂ | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 295 |
| | | | | | IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1750, 1660 (sh), 1600, 1380, 1240 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|---|
| 59 | H | PNZ | PNB | $\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{Me} \end{array} \text{---} \text{CH}_2\text{---} \text{CH}_2\text{---} \text{OH}$ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1770, 1695, 1650, 1520, 1340 NMR δ (CDCl ₃): 1.34 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.36 (3H, d, J=8.0 Hz), 8.00 (8H, s), 5.20 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=14.0 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8 Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 289 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1630, 1605, 1375, 1240 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---|
| 60 | H | PNZ | PNB | NHCH ₂ CONH ₂ | IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 3380, 1770, 1725 (sh), 1700, 1680, 1605, 1520, 1342, 1250, 1102 NMR δ (CDCl ₃): 5.30 (2H, s), 5.31 (2H, ABq, J=13.8 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (4H, d, J=8.8 Hz) UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ nm: 295 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm ⁻¹): 1750, 1670, 1600, 1390, 1245 NMR δ (D ₂ O): 1.26 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.28 (3H, d, J=8 Hz), 8.92 (2H, s) |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|--|---|
| 61 | H | PNZ | PNB | $\text{NCH}_2\text{CONH}_2$ Me | IR ν_{max} (CHCl ₃) (cm ⁻¹): 3480, 3350, 1773, 1678, 1604, 1525, 1345, 1310 NMR δ (CDCl ₃): 1.34 (3H, d, J=6.2Hz), 1.37 (8H, d, J=7.0Hz), 3.20 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.4Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz) UV λ_{max} H ₂ O nm: 292 |
| | H | H | H | $\text{NCH}_2\text{CONH}_2$ Me | IR ν_{max} KBr (cm ⁻¹): 1752, 1645, 1600, 1385, 1245 |

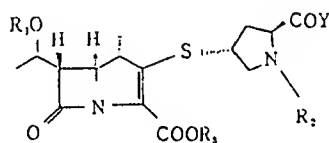
| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 62 | H | PNZ | PNB |  | IR ν_{max} (CHCl ₃) (cm ⁻¹): 3420, 1772, 1705, 1660, 1623, 1606, 1526, 1440, 1345 (η) _D ²⁵ -4.5° (c=0.11, CHCl ₃) NMR δ (CDCl ₃): 1.33 (3H, d, J=6.15Hz), 1.37 (2H, d, J=6.8Hz), 4.19 (4H, br, s), 5.21 (2H, s), 5.35 (2H, ABq, J=13.9Hz), 5.84 (2H, s), 7.40 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.14 (2H, d, J=8.6Hz), 8.19 (2H, d, J=8.6Hz) UV λ_{max} H ₂ O nm: 293 |
| | H | H | H |  | IR ν_{max} KBr (cm ⁻¹): 1750, 1640, 1610, 1460, 1380 NMR δ (D ₂ O): 1.25 (3H, d, J=6Hz), 1.27 (2H, d, J=7.5Hz), 5.85 (2H, br, s) |

| 実施例 No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|--------|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 63 | H | PNZ | PNB | | $IR_{\nu}^{CHCl_3} (cm^{-1})$: 1770, 1702, 1650, 1520, 1343, 1102 $NMR\delta (CDC\ell_3)$: 1.38 (3H, d, J=6.15Hz), 1.37 (3H, d, J=7.0Hz), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=18.9Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (4H, d, J=8.6Hz) $UV_{\lambda}^{H_2O} nm$: 293 |
| | H | H | H | | $IR_{\nu}^{KBr} (cm^{-1})$: 1755, 1630 (sh), 1610, 1442, 1383, 1240, 1110 $NMR\delta (D_2O)$: 1.25 (3H, d, J=6.5Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz) |
| 実施例 No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
| 64 | H | PNZ | PNB | | $IR_{\nu}^{CHCl_3} (cm^{-1})$: 3400, 1770, 1705, 1650, 1520, 1432, 1345, 1107 $NMR\delta (Cl_2\ell_2)$: 1.35 (3H, d, J=6.0Hz), 1.36 (3H, d, J=7.0Hz), 5.20 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=18.5Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.21 (2H, d, J=8.8Hz) |
| | H | H | H | | $UV_{\lambda}^{H_2O} nm$: 293 $IR_{\nu}^{KBr} (cm^{-1})$: 1760, 1615, 1890, 1245, 1100 |

| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 65 | H | PNZ | PNB | | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1770, 1705, 1656, 1525, 1345, 1112 NMR δ (CDC l ₃): 1.35 (8H, d, J=6.15Hz), 1.36 (8H, J=7.0Hz), 5.22 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.9Hz), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (2H, d, J=8.0Hz), 8.20 (4H, d, J=8.0Hz) |
| | H | H | H | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 292 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1760, 1630 (sh), 1605, 1448, 1380, 1245, 1110 |



| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 66 | H | PNZ | PNB | | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 1772, 1710, 1650, 1520, 1435, 1400, 1340 NMR δ (CDC l ₃): 1.84 (8H, d, J=6.0Hz), 1.85 (3H, d, J=7.5Hz), 2.25 (3H, s), 2.31 (4H, s), 5.22 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=14.1Hz), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (4H, d, J=8.6Hz) |
| | H | H | H | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: 291 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1755, 1620, 1442, 1380, 1250 |

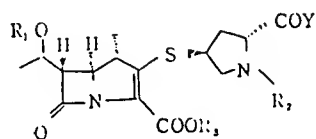
| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 | 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-------------------|---|---|
| 67 | H | PNZ | PNB | -OCH ₃ | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): | 1755 (sh), 1750 (sh), 1710, 1605, 1522, 1345, 1107 |
| | H | H | H | -OCH ₃ | IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): | 1735, 1602, 1390 |
| | | | | | NMR δ (CDCl ₃): | 1.35 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.36 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.66 および 3.73 (3H, 各々 s), 5.24 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.2 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.22 (4H, d, J=8.5 Hz) |
| | | | | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: | 296 |



L-トランス



| 実施例 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 | 性 |
|-----|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|---|---|
| 68 | H | PNZ | PNB | -N(CH ₃) ₂ | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): | 3400, 1770, 1708, 1652, 1604, 1623, 1397, 1342 |
| | H | H | H | -N(CH ₃) ₂ | IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): | 1750, 1630 (sh), 1610, 1395, 1250 |
| | | | | | (α) _D ²⁵ | -3.3° (c=0.10, CHCl ₃) |
| | | | | | NMR δ (CDCl ₃): | 1.84 (3H, d, J=6.15 Hz), 1.89 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.97 (3H, s), 2.91 および 3.12 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.35 (2H, ABq, J=13.2 Hz), 8.20 (4H, d, J=8.6 Hz) |
| | | | | | UV _λ ^{H₂O} _{max} nm: | 286 |

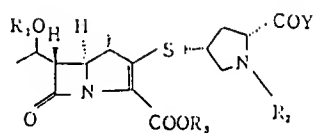
| 実施例名 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 | 性 |
|------|----------------|----------------|----------------|---|---|---|
| 69 | H | PNZ | PNB |  | IR _ν ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 3400, 1775, 1707, 1642, 1608, 1526, 1445, 1345. | |
| | H | H | H |  | (α) _D ²⁵ -33° (c=0.11, CHCl ₃) NMR δ (CDCl ₃): 1.33 (3H, d, J=6.15Hz), 1.40 (8H, d, J=6.8Hz), 5.2 (2H, s), 5.85 (2H, ABq, J=13.8Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz) UV _λ ^{H₂O} nm: 288 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1760, 1635 (sh), 1610, 1450, 1380, 1240 | |



D-トランス

| 実施例名 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 | 性 |
|------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|---|---|
| 70 | H | PNZ | PNB | -N(CH ₃) ₂ | IR _ν ^{CHCl₃} (cm ⁻¹): 3400, 1770, 1700, 1650, 1605, 1520, 1400, 1120 | |
| | H | H | H | -N(CH ₃) ₂ | NMR δ (CDCl ₃): 1.33 (3H, d, J=6.15Hz), 1.39 (3H, d, J=6.8Hz), 2.98 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.12 (5H, 各々 s), 5.22 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.5Hz), 7.50 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.21 (4H, d, J=8.6Hz) UV _λ ^{H₂O} nm: 291 IR _ν ^{KBr} (cm ⁻¹): 1755, 1630 (sh), 1610, 1390, 1250 | |

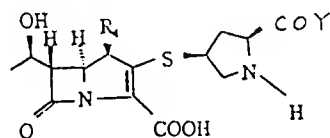
| 実施例 No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|--------|----------------|----------------|----------------|---|--|
| 71 | H | PNZ | PNB |  | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 3420, 1775, 1710, 1660, 1621, 1528, 1420, 1405, 1120 |
| | H | H | H |  | NMRδ (CDCl ₃): 1.83 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.40 (8H, d, J=6.6 Hz), 4.20 (2H, br, s), 5.28 (2H, s), 5.84 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.21 (2H, d, J=8.6 Hz) UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 283 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1750, 1640, 1610, 1455, 1400, 1250 |



D-シス

| 実施例 No | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Y | 物 性 |
|--------|----------------|----------------|----------------|--------------|--|
| 72 | H | PNZ | PNB | $-N(CH_3)_2$ | IR _ν ^{CHCl₃} _{max} (cm ⁻¹): 3430, 1775, 1710, 1655, 1525, 1350, 1012 |
| | H | H | H | $-N(CH_3)_2$ | NMRδ (CDCl ₃): 1.34 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.38 (8H, d, J=6.8 Hz), 2.92, 2.94, 2.96 および 3.08 (6H, 各々 s), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, ABq, J=13.9 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.21 (2H, d, J=8.6 Hz) UVλ _{max} ^{H₂O} nm: 297 IR _ν ^{KBr} _{max} (cm ⁻¹): 1755, 1630 (sh), 1600, 1380, 1240 |

上述の実施例に示したのと同様の方法により以下の化合物を合成することができる。



| 化合物 No. | R ₄ | Y |
|---------|----------------|---|
| 1 | H | -NHC ₂ H ₅ |
| 2 | H | -NH- <i>n</i> -C ₄ H ₉ |
| 3 | H | -NH- <i>i</i> -C ₄ H ₉ |
| 4 | H | -N(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ |
| 5 | H | -N(<i>i</i> -C ₃ H ₇) ₂ |
| 6 | H | -N(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ |
| 7 | H | -N(<i>i</i> -C ₄ H ₉) ₂ |
| 8 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ |
| 9 | H | -N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ |

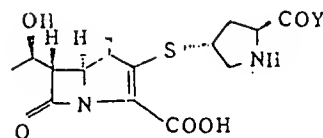
| 化合物 No. | R ₄ | Y |
|---------|----------------|---|
| 10 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ Ph |
| 11 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ Ph |
| 12 | H | -NCH ₂ -Ph $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ |
| 13 | H | -N(CH ₂ -Ph) ₂ |
| 14 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 15 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 16 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ N(CH ₃) ₂ |
| 17 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ N(C ₂ H ₅) ₂ |
| 18 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ N(CH ₃) ₂ |

| 化合物 No. | R ₄ | Y | 化合物 No. | R ₄ | Y |
|---------|----------------|--|---------|----------------|--|
| 19 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ N(C ₂ H ₅) ₂ | 27 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ OH |
| 20 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ N(CH ₃) ₂ | 28 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ OH |
| 21 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ N(CH ₃) ₂ | 29 | H | -N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂ |
| 22 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ N(C ₂ H ₅) ₂ | 30 | H | -N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂ |
| 23 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ OH | 31 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ CONHCH ₃ OH |
| 24 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ OH | 32 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ CON(CH ₃) ₂ |
| 25 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ OH | 33 | H | -N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂ |
| 26 | H | -N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ OH | | | |

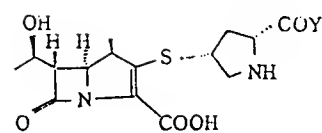
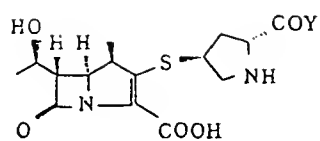
| 化合物 No. | R ₄ | Y |
|---------|----------------|---|
| 34 | H | |
| 35 | H | |
| 36 | H | |
| 37 | H | |
| 38 | H | |
| 39 | H | |
| 40 | H | |
| 41 | H | |
| 42 | H | |

| 化合物 No. | R ₄ | Y |
|---------|-----------------|---|
| 43 | H | |
| 44 | CH ₃ | |
| 45 | CH ₃ | |
| 46 | CH ₃ | |
| 47 | CH ₃ | |
| 48 | CH ₃ | |
| 49 | CH ₃ | |
| 50 | CH ₃ | |
| 51 | CH ₃ | |

| 化合物 No. | R ₄ | Y |
|---------|-----------------|---|
| 52 | CH ₃ | |
| 53 | CH ₃ | |
| 54 | CH ₃ | |
| 55 | CH ₃ | |
| 56 | CH ₃ | |
| 57 | CH ₃ | |
| 58 | CH ₃ | |



| 化合物 No. | Y |
|---------|---|
| 59 | |
| 60 | |
| 61 | |
| 62 | |



| 化合物No | Y |
|-------|---|
| 63 | |
| 64 | |
| 65 | |
| 66 | |

| 化合物No | Y |
|-------|---|
| 67 | |
| 68 | |
| 69 | |
| 70 | |
| 71 | |
| 72 | |
| 73 | |

| 化合物No | Y |
|-------|---|
| 74 | |
| 75 | |

第1頁の続き

| | | |
|------------------------|------|---------|
| ⑤Int. Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
| // A 61 K 31/40 | ADZ | 7330-4C |
| 31/44 | | 6664-4C |
| 31/445 | | 6664-4C |
| 31/495 | | 6664-4C |
| 31/535 | | 6664-4C |
| 31/54 | | 6664-4C |
| 31/55 | | 6664-4C |

⑦発明者 加藤 益弘 宝塚市高司4丁目2番1号 住友化学工業株式会社内

手続補正書(自発)

昭和60年1月10日

特許庁長官 志賀 学 殿



1. 事件の表示

昭和59年 特許願第191167号

2. 発明の名称

新規なβ-ラクタム化合物およびその製
造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

名称 (209) 住友化学工業株式会社

代表者 土方 武

4. 代理人

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地

住友化学工業株式会社内

氏名 井理士(8597) 諸石 光 潤

5. 補正の内容

- (1) 明細書の次に示す箇所に「カルバモイル」とあるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

| 頁 | 行 |
|----|-----|
| 58 | 9 |
| 58 | 7~8 |
| 59 | 1 |

- (2) 同書第75頁下より第2行と第1行の間に次のとおり加入する。

IR film (m-1): ~3000, 1700,
1515, 1430, 1400, 1345,
1205, 1165
NMR δ (CDC l₃): 2.32 (3H, s), 5.20
(2H, br. s), 7.42 (2H, d,
J = 9 Hz), 8.12 (2H, d, J =
9 Hz)

- (3) 同書の次に示す箇所に「カルバモイル」と

あるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

| 頁 | 行 |
|-------|---------|
| 7 9 | 8 |
| 8 0 | 5 ~ 6 |
| 8 6 | 1 |
| 8 6 | 9 |
| 8 9 | 3 |
| 8 9 | 11 ~ 12 |
| 9 7 | 9 |
| 9 8 | 1 |
| 9 8 | 8 |
| 1 1 1 | 5 |
| 1 1 2 | 4 ~ 5 |
| 1 1 2 | 1 2 |

- (2) 同様の次に示す箇所に「アミンカルボニル」とあるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

| 頁 | 行 |
|-------|-------|
| 1 3 3 | 1 1 |
| 1 3 3 | 下 1 |
| 1 3 5 | 1 |
| 1 8 5 | 下 5 |
| 1 8 7 | 下 6 |
| 1 8 8 | 下 7 |
| 1 8 9 | 1 |
| 1 4 0 | 2 ~ 3 |
| 1 4 0 | 8 |
| 1 4 1 | 8 |
| 1 4 1 | 下 5 |
| 1 4 2 | 下 5 |
| 1 4 3 | 2 |
| 1 4 4 | 2 |
| 1 4 4 | 9 |
| 1 4 6 | 2 ~ 3 |
| 1 4 6 | 1 1 |
| 1 4 7 | 1 3 |
| 1 4 8 | 1 1 |

- (3) 同様の次に示す箇所に「ピロリジンカルボニル」とあるのをいずれも「ピロリジニルカルボニル」とする。

| 頁 | 行 |
|-------|-------|
| 1 5 0 | 2 ~ 3 |
| 1 5 0 | 1 1 |
| 1 5 1 | 1 0 |
| 1 5 2 | 9 |

- (4) 同様の次に示す箇所に「アミンカルボニル」とあるのをいずれも「アミノカルボニル」とする。

| 頁 | 行 |
|-------|---------|
| 1 5 8 | 4 |
| 1 5 8 | 1 0 |
| 1 5 9 | 下 6 |
| 1 6 0 | 下 5 ~ 4 |

以 上

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

平 4. 2. 63行

昭和 59 年特許願第 191167 号 (特開昭
60-233076 号, 昭和 60 年 11 月 19 日
発行 公開特許公報 60-2331 号掲載) につ
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ
たので下記のとおり掲載する。 3 (2)

| Int. Cl. 3 | 識別 記号 | 庁内整理番号 |
|---------------|----------|-----------------|
| C07D477/00 | | A-8018-1H |
| C07F 7/18 | | 7475-4C |
| // A61K 31/40 | ADZ | 7252-4C |
| 31/44 | | 7252-4C |
| 31/445 | | 7252-4C |
| 31/495 | | 7252-4C |
| 31/535 | | 7252-4C |
| 31/54 | | 7252-4C |
| 31/55 | | 7252-4C |
| | | 7019-4C |
| | | C07D487/04 -134 |

手 続 補 正 書 (自発)



平成3年 8 月 27 日

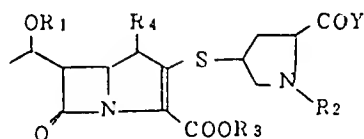
特 許 庁 長 官 殿



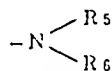
1. 事件の表示
昭和59年特許願第191167号
2. 発明の名称
新規なβ-ラクタム化合物およびその製造法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
大阪市中央区道修町二丁目2番8号
住友製薬株式会社
代表者 進 功
4. 補正の対象
明細書の「特許請求の範囲」の欄。
5. 補正の内容
(1) 特許請求の範囲を別紙の通り補正する。

特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、R1は水素原子または水酸基の保護基を、
R2は水素原子またはアミノ基の保護基を、R3は
水素原子またはカルボキシ基の保護基を示し、
R4は水素原子またはC1～C3アルキル基を示す。
Yは一般式



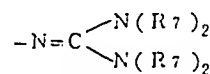
〔式中、R5は水素原子を、R6はピリジル基また
はR4がC1～C3アルキル基の時に低級アルケニ
ル基を示す。またはR5およびR6は互いに結合せ
るアルキレン鎖を表わすかまたは酸素原子、硫
黄原子もしくは低級アルキル置換窒素原子を介
するアルキレン鎖を表わして、隣接する窒素原

1) 特許庁 方式

子と共に3～7員環の環内に二重結合を有して
も良い、無置換または置換環状アミノ基を示す。
ただし、二重結合を有しない無置換の4～7員
環の環状アミノ基は除く。)

で表される基、

一般式



〔式中、R7は水素原子または低級アルキル基を
示す。〕で表わされるグアニジル基、無置換も
しくは低級アルキル置換ヒドラジノ基、または
一般式



〔式中、R8は水素原子、水酸基の保護基または
低級アルキル基を示す。〕で表わされる基を示
す。〕

で表わされるβ-ラクタム化合物またはその塩。

(2) R1、R2およびR3が水素原子である特許請求
の範囲第1項記載のβ-ラクタム化合物またはその塩。